

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de odontología

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucodental)



TESIS DOCTORAL

***EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN
QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR: ESTUDIO CLÍNICO
ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.***

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por**

Karina Michelle David Ubiñas

DIRECTORES

**Dra. Blanca Flora Guisado Moya
Dr. Carlos Eduardo Polo Portes**

MADRID



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS,
estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS ODONTOLÓGICAS,
de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.

y dirigida por: BLANCA FLORA GUIADO MOYA Y CARLOS EDUARDO POLO PORTES

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 3 de junio de 2019

DAVID
UBIÑAS
KARINA -
Fdo.: 53616918P

Firmado digitalmente
por DAVID UBIÑAS
KARINA -
53616918P
Fecha: 2019.05.30
19:44:58 +02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de odontología



Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucodental)

TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por**

Karina Michelle David Ubiñas

DIRECTORES

Dra. Blanca Flora Guisado Moya

Dr. Carlos Eduardo Polo Portes

MADRID 2019



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

**A mi familia,
En especial a mi Madre**



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Dra. Blanca Guisado, todo el trabajo y dedicación con la que me ha ayudado a poder realizar no solo mi tesis doctoral, sino también mi postgrado en Cirugía Bucal e Implantología, sin el cual no hubiera podido ser la profesional que hoy soy.

Al Dr. Carlos Polo por ayudarme en el proceso de realización de la tesis y con la comprensión de la estadística.

Al Dr. Urbano Santana por toda la ayuda prestada, sus enriquecedores consejos y su apoyo incondicional.

No me quiero olvidar del Dr. Donado, mi maestro, el maestro que me enseñó mucho más que cirugía bucal, quien me enseñó a ver la vida con otros ojos y siempre tengo presente.

A todos mis profesores y compañeros del Master de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad Complutense por enseñarme cada día la importancia de la cirugía en nuestra profesión y acompañarme en el camino.

A María y Berta, por su paciencia y comprensión a la hora de tratar con nosotros estos años de formación y a todo el personal de la complutense que me ha ayudado en este trayecto, desde la secretaría al laboratorio de microbiología que me ha realizado los test de Elisa.

A los profesores del Máster de Ciencias odontológicas porque sin ellos no hubiese entendido nada de estadística ni de la importancia de un trabajo de investigación bien realizado.

A los compañeros del Máster de Periodoncia de la UCM, tanto alumnos como profesores, por su tiempo, por prestarme sus equipos, y enseñarme a utilizarlos.

A mis profesores de la carrera de Odontología, por darme la formación necesaria y el empuje para llegar a poder ser la profesional que siempre he querido ser y con los cuales actualmente trabajo y me siguen apoyando y enseñando cada día.

A todas mis amistades que han sufrido mi ausencia mientras me formaba y realizaba la tesis, y aun así han estado aquí cuando les he necesitado en lo personal y lo profesional.

A mi familia, por el ejemplo que siempre me han dado y animarme siempre a seguir adelante.

Especialmente a mi Madre, mi orgullo y mi ejemplo a seguir, porque ha sido para mí no solo una madre, sino también un padre, una maestra, mi jefa, mi amiga...



A mi hermana Cristina, por motivarme cuando me desfallecían las fuerzas y recordarme que con esfuerzo y constancia se superan todos nuestros retos.

A mi prima Laura y mi tía Dulce, por enseñarme que la vida es más que trabajo.

A mis abuelos, que sé que me guían desde el cielo igual que hicieron cuando estaban a mi lado.

A mi pareja Antonio, porque en el momento más duro de mi vida, me ha apoyado y me ha demostrado que aunque todo parezca estar en nuestra contra, con esfuerzo, trabajo, persistencia, y mucho amor se consiguen los éxitos tanto profesionales como personales.

A mi hijo, que revolotea en mi vientre y me ha dado el mejor motivo para seguir luchando por lo que creo y darme las fuerzas necesarias para terminar esta tesis doctoral.



ÍNDICE

I.	RESUMEN	9
I.2	ABSTRACT	11
II.	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	14
III.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	21
IV.	INTRODUCCIÓN	25
IV.1	RESEÑA HISTORIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	25
IV.2	QUÍMICA	26
IV.2.1	-ESTRUCTURA QUÍMICA	27
IV.2.2	-ÁCIDO HIALURÓNICO EN SOLUCIÓN	28
IV.3.	FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO Y DEGRADACIÓN	29
IV. 3.1-	METABOLISMO	29
IV. 3.2-	CATABOLISMO Y DEGRADACIÓN	31
IV. 3.3-	EXCRECIÓN	33
IV.4	RESERVORIO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	33
IV.5.	PRODUCCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	35
IV.5.1	-EXTRACCIÓN TISULAR	35
IV.5.2-	BIOTECNOLOGÍA: LA FERMENTACIÓN BACTERIANA	36
IV.5.3-	RETICULACIÓN Y MODIFICACIONES QUÍMICAS	37
IV.6.	PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	38
IV.6.1-	CARACTERÍSTICA HIGROSCÓPICA	39
IV.6.2-	CARACTERÍSTICA VISCOELÁSTICA	39
IV.7.	PROPIEDADES BIOLÓGICAS	40
IV.7.1-	CARACTERÍSTICAS ANTIINFLAMATORIAS	43
IV.7.2-	CARACTERÍSTICAS ANTIEDEMATOSAS	46
IV.7.3-	CARACTERÍSTICA ANTIOXIDANTE	46
IV.7.4-	CARACTERÍSTICAS ANALGÉSICAS	46
IV.7.5-	CARACTERÍSTICA BACTERIOSTÁTICA	47
IV.7.6-	CARACTERÍSTICA CICATRIZANTE Y REGENERATIVA	47
IV.7.7-	FUNCIÓN DE TRANSPORTE	49
IV.7.8-	FUNCIÓN COMO MEMBRANA	50
IV.7.9-	BIOCOMPATIBILIDAD	50
V.	MATERIALES Y METODOLOGÍA	52
V.1	MATERIALES	52
V.1.1-	MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	52
V.1.2-	PACIENTES	52
V.1.3-	MATERIAL DE EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO	54
V.1.4-	MATERIAL QUIRÚRGICO	54
V.1.5-	MATERIAL RADIOGRÁFICO	55



V.1.6- MATERIAL PARA MEDIR MEDIADORES INFLAMATORIOS	56
V.1.7- MATERIAL FARMACOLÓGICO	56
V.2 METODOLOGÍA	57
V.2.1-DISEÑO DEL ESTUDIO	57
V.2.2-VARIABLES DEL ESTUDIO	60
V.2.3- CRONOGRAMA Y PERIODO DE OBSERVACIÓN	61
V.2.4- FASE PRECLÍNICA Y RECOGIDA DE DATOS	61
V.2.5- DESCRIPCIÓN DE LA FASE CLÍNICA Y APLICACIÓN DEL PRODUCTO	63
V.2.6-SEGUIMIENTO Y MEDICIONES DE LAS DIFERENTES VARIABLES	66
V.2.7- METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
VI. RESULTADOS	77
VI. 1. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO PILOTO	78
VI.1.1 DESCRIPTIVOS PARA VARIABLES SOCIOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS	78
VI.1.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA: CONTRASTES	86
VI.1.2.1 MOMENTO TEMPORAL: DÍAS 0, 1 Y 7 DE TRATAMIENTO	87
VI.1.2.2- EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DOLOR: CONTRASTES	94
VI.1.2.3- VARIABLES QUIRÚRGICAS: INCIDENCIA EN LA INFLAMACIÓN Y EN EL DOLOR.	106
VI.1.2.4- VARIABLES DOLOR E INFLAMACIÓN: INFLUENCIA MEDIADORES QUÍMICOS	113
VI.1.3 OBJETIVO PRINCIPAL: EFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	122
VI. 2. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPLETO	128
VI.2.1 DESCRIPTIVOS PARA VARIABLES SOCIOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS	128
VI.2.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA: CONTRASTES	133
VI.2.2.1 MOMENTO TEMPORAL: DÍAS 0, 1 Y 7 PARA TRATAMIENTO	133
VI. 2.2.2 VARIABLES QUIRÚRGICAS: INCIDENCIA EN LA INFLAMACIÓN	136
VI.2.2.3 EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DOLOR: CONTRASTES	142
VI.2.3 OBJETIVO PRINCIPAL: EFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	150
VII. DISCUSIÓN	157
VII.1 ÁCIDO HIALURÓNICO E INFLAMACIÓN GINGIVAL	164
VII.2 ÁCIDO HIALURÓNICO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL	168
VII.3 ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA PÉRDIDA DE PAPILAS	172
VII.4 AH Y APLICACIÓN EN IMPLANTOLOGÍA	173
VII.5 ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA REGENERACIÓN ÓSEA	174
VII.6 ÁCIDO HIALURÓNICO EN MEDICINA ORAL	179
VII.7 ÁCIDO HIALURÓNICO Y CIRUGÍA BUCAL	184
VII.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	205
VIII. CONCLUSIONES	208
IX. BIBLIOGRAFÍA	211
X. ANEXOS	247



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

I. RESUMEN





I. RESUMEN

Introducción: Se realizan grandes esfuerzos para controlar la tríada habitual de efectos secundarios postoperatorios que sufren los pacientes tras la cirugía del tercer molar inferior, perjudicando su calidad de vida. Entre los más estudiados estarían los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides, los antibióticos, los antisépticos, y sustancias naturales.

El ácido hialurónico es un polisacárido de alto peso molecular, aislado inicialmente por Meyer y Palmer en 1934, está presente en multitud de fluidos y tejidos del organismo y se le atribuyen características tales como: efecto cicatrizante, poder antibacteriano, antifúngico, hidratante, antiinflamatorio y analgésico, entre otras. Es altamente biocompatible y se reportan nulos o leves efectos secundarios, si bien en cirugía bucal existen pocas publicaciones sobre su aplicación.

Objetivos: Comparar clínicamente el efecto de la aplicación local del gel de ácido hialurónico al 0,6% frente a un placebo en las heridas quirúrgicas de la cirugía del tercer molar mandibular valorando sus efectos sobre el dolor, trismo e inflamación típicos de esta intervención. Valorar la aparición de efectos adversos o complicaciones en los pacientes asociados al tratamiento.

Materiales y método: Ensayo clínico aleatorizado de eficacia de dos muestras paralelas transversal con cegamiento completo. Se seleccionaron 82 pacientes que precisaron de cirugía para la extracción de terceros molares inferiores retenidos, en posición mesio-angular y con un nivel complicación medio según el índice de dificultad quirúrgica de Cáceres-Madroño et al. Todas las intervenciones fueron realizadas siempre por el mismo cirujano y siguiendo el mismo protocolo. Para la comparación se procedió de la siguiente manera: Grupo estudio (n=42): Aplicación tópica de gel de Ácido Hialurónico (AFTAMED ESCUDO®) cuatro aplicaciones diarias durante 7 días. Grupo control (n=40): Aplicación tópica de gel placebo cuatro aplicaciones diarias durante 7 días. Se realizaron mediciones preoperatorias, durante la cirugía y postoperatorias (a las 24 horas



y a los 7 días) a todos los pacientes, registrando: dificultad quirúrgica, tiempo quirúrgico, tiempo de ostectomía, medidas de inflamación facial (técnica de Amin y Laskin modificada), apertura bucal, dolor (escala visual analógica), complicaciones y/o efectos adversos, presencia de mediador inflamatorio interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (solo para n=19), entre otros registros.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor, (2,3 grupo de estudio vs 4 grupo control) y a la toma de analgésicos (2,3 grupo de estudio vs 4,1 grupo control). En cuanto al trismo, presentaron menos signo a las 24 horas los pacientes que recibieron ácido hialurónico (3,8 mm grupo placebo vs 3,3 mm grupo control, $p=0,01$), no existiendo esta diferencia entre grupos a los 7 días. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la inflamación entre ambos grupos. Tampoco se observaron complicaciones infecciosas en el grupo experimental, pero sí hemorrágicas (2,3%), mientras que en el grupo control se reportó un 12,5% de complicaciones infecciosas y un 7,5% de hemorrágicas. No hemos observado reacciones adversas asociadas al ácido hialurónico ni en nuestro estudio ni en ninguna otra publicación.

Conclusiones: El ácido hialurónico, es un medicamento que presenta propiedades beneficiosas en la cirugía bucal, en cuanto a la reducción del dolor, el trismo y las complicaciones infecciosas y hemorrágicas, sin presentar efectos adversos ni secundarios.

Palabras claves: Ácido hialurónico, tercer molar, cirugía oral, inflamación, dolor, trismo.



I.2 ABSTRACT

Introduction: Big efforts are made to control the postoperative side effects suffered by patients after the surgery of the lower third molar. The more studied side effects are: anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antibiotics, antiseptic and natural substances.

Hyaluronic Acid is a high molecular weight polysaccharide isolated by Meyer and Palmer in 1934. It is a component of many fluids and tissues in the human body and has multiple characteristics, such as: healing effect, antifungal, analgesic and anti-inflammatory proprieties. It is highly biocompatible and it has reported none or few side effects. There are few articles about its use in oral surgery.

Objectives: Compare the effect produced between the local application of the hyaluronic gel at 0, 6% and a placebo on surgical wounds evaluating pain, trismus and inflammation which are typical of this procedure. Assess the emergence of adverse effects or complications in patients associated with the treatment.

Materials and methods: Randomized double-blind efficacy clinical trial of two cross-sectional samples. 82 patients in need of surgery of the lower third molar were chosen in a middle-angle position with a medium complexity level on the scale of surgical difficulty by CáceresMadroño et al. All interventions were done by the same surgeon and following the same protocol. The comparison was made following this procedure: Study group (n=42): Topic application of hyaluronic acid gel (AFTAMED ESCUDO®) 4 daily applications during 7 days. Control group (n=40): Topic application of hyaluronic acid placebo gel, 4 daily applications during 7 days. Preoperative measurement controls were made during surgery and postoperative (after 24 hours and after 7 days) to all patients, reporting: surgical difficulty, surgical time, osteotomy time, facial inflammation measurements (Amin and Laskin modified technique), mouth opening, pain (visual analogue scale), complications and/or adverse effects, the presence of interleukin 6 and the tumor necrosis factor-alpha (only for n=19), among other records.

Results: There were statistically significant differences regarding pain (2,3 study group vs 4 control group) and analgesic consumption (2,3 study group vs 4,1 control group).



Trismus' signs were less reported on patients who were given hyaluronic acid after 24h (3,8 mm placebo group vs 3,3 mm control group, $p=0,01$). This difference disappears after 7 days. No statistically significant differences were found regarding inflammation between both groups. There were no inflammation complications on the experimental group but bleeding was found (2,3%) whereas the control group reported 12,5% inflammation complications and 7,5% of bleeding. There were no adverse reactions associated to hyaluronic acid in our study and other articles.

Conclusions: Hyaluronic acid is a drug that has beneficial properties in oral surgery, pain reduction, trismus, inflammation complications and bleeding without adverse reactions and side effects.

Keywords: Hyaluronic acid, third molar, oral surgery, pain, inflammation, trismus



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN





II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Los terceros molares, con mayor frecuencia los inferiores, presentan una alta incidencia de retención, debido principalmente a factores generales y locales de tipo embriológico y mecánico, como la falta de espacio y/o presencia de obstáculos¹. Estos sucesos suelen provocar una alteración en la erupción normal de estos molares, lo que suele asociarse con la aparición de patología de muy diversa naturaleza²;

- 1) Inflamatoria e infecciosa; como la pericoronaritis, la caries en la cara distal del segundo molar o en el propio tercer molar, o una periodontitis del segundo molar, etc.
- 2) Mecánica; apiñamiento dentario primario o secundario, lisis radicular del segundo molar, patologías de la articulación temporomandibular, etc.
- 3) Refleja; algias irradiadas al dentario inferior, al nervio mentoniano, al oído, cefaleas, dolor miofascial, etc.
- 4) Tumoral; como son el quiste dentígero, queratoquiste, ameloblastoma, quistes parodontales, etc.

Estas complicaciones hacen que la cirugía de los terceros molares sea una de las intervenciones más realizadas y estudiadas en la práctica de la Cirugía Bucal y Maxilofacial³. Los múltiples parámetros estudiados son la dificultad quirúrgica⁴, las complicaciones, así como las principales consecuencias de la intervención: el edema⁵, el trismo y el dolor.

Estos signos y síntomas aparecen casi de manera sistemática en los pacientes y repercuten en la economía del sistema sanitario debido a las bajas médicas que provocan⁶, por ello, se han probado múltiples medicamentos tanto de manera tópica como sistémica para minimizar esta sintomatología y las posibles complicaciones de la cirugía. Los esfuerzos por los diferentes autores son múltiples y se han utilizado fármacos antisépticos⁷, antiinflamatorios⁸, antibióticos⁹, sustancias naturales, agentes físicos, entre otros.¹⁰



El ácido hialurónico (AH) fue descubierto en 1934 por Meyer y Palmer¹¹, quienes aislaron una molécula gelatinosa; un glicosaminoglicano del humor vítreo del ojo. Esta molécula es un polisacárido de alto peso molecular que parece estar presente en animales superiores. Su formulación química es; $(-4\text{GlcUA}\beta_1-3\text{GlcNAc}\beta_1)_n$ o $[-4)\text{-}\beta\text{-D-glucuronopiranosil-}\beta(1\text{---}3)\text{-2-acetamido-2-dexosi-Dglucopiranosido}$.

Este polímero se encuentra de manera natural en distintos tejidos y fluidos biológicos con un peso molecular de entre 4.000-20.000.000 daltons. Se presenta en altas concentraciones en lugares específicos del cuerpo, sobre todo en el tejido conectivo, formando parte de la matriz extracelular.

En las células, tejidos, y fluidos del organismo humano, desempeña diferentes funciones. En la piel se encuentra aproximadamente el 50% del ácido hialurónico (90 $\mu\text{g.g}^{-1}$) del cuerpo, también podemos encontrarlo en: en el cuero cabelludo y los folículos pilosos, en los tejidos de los cartílagos, en el fluido sinovial (sintetizado por los condrocitos), en el humor vítreo, en las membranas corioamnióticas, en el cordón umbilical humano, en las células dendríticas, etc.¹²

En odontoestomatología tiene gran importancia por su presencia en el tejido conjuntivo de la encía y la mucosa oral. Se ha aislado también en el tejido pulpar.¹³

Entre las propiedades que se han atribuido al AH podemos encontrar: características viscoelásticas y resistencia a la tensión, efecto cicatrizante, antibacteriano, antifúngico, hidratante, lubricante, amortiguador, propiedades antiinflamatorias, antiedematosas, analgésicas, etc.¹⁴⁻¹⁸.

Su masa molar parece tener relación en su acción cicatrizante¹³⁻¹⁵. Algunos autores reportan que masas molares $\leq 5 \times 10^5 \text{ g. mol}^{-1}$, presentan una mejor acción cicatrizante. Esto se debe a que el AH interacciona con el fibrinógeno, acelerando el mecanismo de formación del coágulo de fibrina inducida por la trombina, aunque su



concentración sea baja en la sangre. Otro mecanismo por el cual el AH tiene capacidad cicatrizante es su unión a la molécula de fibronectina y la estimulación de la migración epitelial al unirse a los receptores celulares CD-44, que son los mayores receptores para el AH.¹⁶

Sus efectos antibacterianos e incluso antifúngicos se explican, sobre todo, por su efecto de barrera química, que dificultan la penetración o el desarrollo de partículas extrañas en la piel y microorganismos. Esto es posible ya que el AH sintetizado por los queratinocitos está fuertemente unido al colágeno y a los filamentos de queratina.¹³

Otras características que se le atribuye a la estructura del AH son propiedades hidratantes, lubricantes y amortiguadoras,¹⁴ ya que en los tejidos se halla formando redes poliméricas que se comportan como un medio gelatinoso o una esponja molecular hidrofílica, que retiene agua en su interior y sirve de base para las funciones tisulares, como ayuda en el transporte de los nutrientes a las células y el intercambio gaseoso. Esta capacidad hidratante también le proporciona esa alta viscoelasticidad de gran utilidad en oftalmología y reumatología.¹²

Las propiedades antiinflamatorias, antiedematosas y analgésicas del AH, podrían explicarse por la producción de radicales libres de la molécula al degradarse, lo que inhibe a sustancias proinflamatorias como son interleuquinas (IL-1 β y IL-6), prostaglandinas y al factor de necrosis tumoral (TNF- α).^{16, 17}

Debido a sus propiedades, el AH se ha aplicado localmente en diferentes campos de la medicina:

En Dermatología se ha utilizado para favorecer la cicatrización de los tejidos¹⁸ en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el liquen plano, esclerosis sistémica, en quemaduras, en cicatrices quirúrgicas y en úlceras varicosas, postulares y tróficas diabéticas¹⁹. Además, se ha visto que tiene propiedades protectoras significativas frente a los rayos UVB para los queratinocitos, minimizando la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 e interleuquina 8.²⁰



En Traumatología y Ortopedia se ha empleado para reparar el daño y la sintomatología de la artritis y la osteoartrosis, reponiendo el líquido sinovial dañado y la escarificación de los tendones de la mano y otras articulaciones.¹⁷

Se han encontrado beneficios en Cirugía Oftalmología¹⁴, Otológica, Laringológica, Urológica, Ginecológica, Cardíaca/Vascular (estenosis vascular y en infartos de miocardio) y en la Cirugía General: para prevenir adherencias a nivel abdominal y pélvico, lesiones de la médula espinal y fascitis difusa.¹⁶

También se utiliza como marcador de diagnóstico para muchas enfermedades incluyendo el cáncer, la artritis reumatoide, patologías del hígado y VIH.²¹

Sus usos son obviamente conocidos en la regeneración cosmética y reconstrucción de tejido blando en el campo de la Medicina Estética, empleándose para el aumento del volumen de los labios y relleno de arrugas faciales, siendo esencial en la reparación y la renovación celular de la piel mejorando la suavidad, la elasticidad y la firmeza de la cara.²²

En Odontología tiene indicaciones en la inyección intraarticular en pacientes con Disfunción Temporomandibular o ATM. Su acción mecánica se basa en la lubricación y consiguiente reducción del desgaste articular, previniendo las adhesiones y reduciendo la fricción en el espacio intraarticular. También actúa disminuyendo los niveles de los mediadores de la inflamación, contribuyendo de esta forma en el alivio de la psicopatología dolorosa articular. Su acción metabólica consiste en facilitar la nutrición hacia las zonas avasculares del disco y del cartílago condilar. A pesar de tener una marcada importancia en la lubricación articular, su función en relación a la mejoría de la patología articular no es conocida con precisión.²³

En el campo de la Periodoncia tanto para reducir la gingivitis¹³ como coadyuvante tras el raspado y alisado radicular y tras la cirugía periodontal²⁴, favoreciendo la regeneración tisular de encías.¹⁶



En Cirugía Bucal y Maxilofacial²⁵ por sus características antiedematosas, antiinflamatorias, bacteriostáticas, analgésicas y mejora de la cicatrización tanto a nivel clínico como experimental¹⁵. En Implantología para el mantenimiento de la salud periimplantaria por su influencia en el índice de sangrado, el índice de placa, la profundidad de la bolsa y la recesión gingival²⁶, también para la conservación y regeneración de las papilas dentarias, como para ayudar a la cicatrización postquirúrgica.²⁷

En el campo de la Patología Médica Bucal²⁸ para la cicatrización de tejidos blandos, úlceras aftosas o traumáticas (mordeduras, roces de ortodoncia, prótesis removibles...) y de liquen plano¹⁸. Para aliviar el dolor en mucositis tras radioterapia y quimioterapia en cáncer oral²⁹ y para quemaduras térmicas o químicas. Recientemente se ha utilizado también para ayudar a mejorar la sintomatología en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente.³⁰

Se ha estudiado la capacidad de regeneración ósea con ácido hialurónico aplicándolo en los alveolos postextracción de primeros molares superiores de ratas, y se ha concluido que estos hallazgos sugieren que el AH acelera el proceso de curación en los alveolos de las ratas y estimula la expresión de proteínas osteogénicas.³¹

También se ha usado como parte de la estructuras de membranas de colágeno para regeneración tisular y en la regeneración ósea guiada como vehículo de diferentes injertos óseos y proteínas morfogenéticas (BMPs).³²

La utilización del ácido hialurónico de forma tópica se ha utilizado solo, a distintas concentraciones, o combinado con diferentes medicamentos para aumentar sus efectos o como vehículo para tratamientos farmacológico.³³



USOS EN MEDICINA	USOS EN ODONTOLOGÍA
Dermatología	Disfunción Temporomandibular (ATM)
Traumatología y Ortopedia	Periodoncia
Cirugía General	Cirugía Bucal y Maxilofacial
Cirugía Oftalmología, Otológicas, Laringológicas, Urológicas, Ginecológicas y Vascular	Implantología
Medicina Estética	Patología Médica Bucal
Marcador Diagnóstico (COCE, VIH)	Regeneración Ósea y Tisular
Vehículo farmacológicos	Vehículo farmacológicos

Figura 1. Principales campos de usos del AH en Medicina y Odontología.

La justificación de este estudio se fundamenta en que la aplicación tópica en forma de gel del ácido hialurónico en la cirugía del tercer molar inferior, debido a las propiedades atribuidas al producto, podría mejorar los síntomas y signos de la intervención, como son el edema, el trismo y el dolor, sin producir efectos secundarios a los pacientes.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS



III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS



III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis alternativa: El ácido hialurónico al 0,6% en forma tópica de gel, comparado con un placebo, aplicado sobre los tejidos bucales expuestos al trauma quirúrgico de la cirugía del tercer molar mandibular, reduce la inflamación, la aparición de trismo y el dolor postoperatorios de los pacientes.

Si se plantea como hipótesis nula (H0): No existen diferencias significativas entre la aplicación del ácido hialurónico al 0,6% tras la exodoncia del tercer molar inferior y la aplicación de un placebo en el mismo procedimiento.

OBJETIVOS:

El objetivo primario del presente estudio es evaluar clínicamente el efecto de la aplicación local del gel de ácido hialurónico al 0,6%, frente a un placebo en la cirugía del tercer molar mandibular. Valorando sus efectos sobre las consecuencias típicas de la intervención que son el dolor, el trismo y la inflamación.

Los objetivos de nuestro estudio se basan en las características que la bibliografía y otros estudios anteriores le otorgan al AH en diferentes campos. Entre las propiedades que se han atribuido al AH podemos encontrar, desde un punto de vista mecánico: lubricación, viscoelasticidad, resistencia mecánica a tensión y compresión; y desde un punto de vista biológico: efecto cicatrizante, antibacteriano, antifúngico, hidratante, antiinflamatorio, antiedematoso, analgésico, etc.



Objetivo Principal del estudio:

Generales: comparar clínicamente el efecto de la aplicación local del gel de Ácido Hialurónico al 0,6%, frente a un placebo tras la cirugía del tercer molar mandibular.

Específicos: valorar el estado clínico postquirúrgico de los tejidos blandos respecto a:

1. Inflamación (criterios modificados de Amin y Laskin 1983).
2. Apertura bucal, presencia o no de trismo.
3. Dolor (escala visual analógica).

Objetivos secundarios:

4. Contrastar si existen diferencias estadísticamente significativas en la inflamación, trismo y el dolor en los distintos momentos en que han sido evaluadas.
5. Detectar los posibles efectos adversos del AH tras su aplicación.
6. Observar si la aplicación del AH en los tejidos bucales repercute en menos incidencia de infección postoperatoria y otras complicaciones frente a la aplicación de un placebo.
7. Determinar si existen correlaciones entre los diferentes datos clínicos de inflamación, trismo y dolor, así como su posible relación con la dificultad quirúrgica, el tiempo quirúrgico, el tiempo de ostectomía y la toma de analgésicos.
8. Mediante análisis molecular (n=19), valorar la presencia o ausencia de diferentes mediadores inflamatorios (IL-6 y TNF- α) en los diferentes grupos de estudio y en los diferentes momentos de medición.
9. Analizar si las medidas moleculares (TNF- α e IL-6) están en relación con las medidas faciales de inflamación, trismo y dolor, así como según el tiempo quirúrgico o el tiempo de ostectomía (n=19).



Previa a esta investigación se realizó un estudio piloto n=19 en el cual se estudiaron medidas moleculares de inflamación, como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que corresponden a los dos últimos objetivos secundarios.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

IV. INTRODUCCIÓN





IV. INTRODUCCIÓN

IV.1 RESEÑA HISTORIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico (AH) fue aislado en 1934 por primera vez, a partir del humor vítreo del ojo bovino, por el bioquímico Karl Meyer y su compañero John W. Palmer en la universidad de Columbia.¹¹

Los científicos bautizaron a esta sustancia de aspecto gelatinoso como ácido hialurónico, de “*hyalos*”, que en griego antiguo significa “vítreo” y de “ácido urónico”; una de las dos fracciones de sacáridos que componen el polímero.^{11, 34}

Pero no fue comercializado hasta 1942, cuando el científico húngaro Endre Balazs solicitó una patente para utilizar el ácido hialurónico como sustituto de la clara de huevo en productos de panadería y pastelería³⁵.

En 1947 en el VI Congreso Internacional de Citología, celebrado en Estocolmo, Suecia, el doctor Balazs fue invitado a dar una charla dedicada al AH, gracias a años de investigaciones científicas, e informó sobre los efectos del AH en la multiplicación de células en cultivo de tejidos.³⁵

En 1950, el profesor Edwin Dumphy, jefe del departamento de oftalmología de la Facultad de Medicina de Harvard, brindó la oportunidad al Dr. Balazs para acudir a Boston y organizar en el laboratorio de investigación de la Fundación Retina un curso internacional a los jóvenes oftalmólogos de la Escuela de Medicina de Harvard, para enseñarles la estructura y la función del tejido conectivo en el ojo, gracias a una cirugía ocular *in vivo* con reemplazo vítreo.

Durante los siguientes 16 años, las investigaciones del Doctor Balazs se centraron en el humor vítreo considerado el tejido conectivo más simple de todo el cuerpo humano. Se hicieron descubrimientos como que las células del humor vítreo producen ácido hialurónico y las llamó hialocitos. El ácido hialurónico fue aislado a



partir de cordón umbilical humano por primera vez, y posteriormente de crestas de gallo de alto peso molecular y altamente purificado. Con sus trabajos en el departamento de oftalmología, empezaron las primeras aplicaciones de AH en la cirugía oftalmológica, como en la cirugía de remplazo del humor vítreo.³⁶

A partir de 1980 tras la aprobación del AH por la FDA es cuando, poco a poco se han encontrado aplicaciones en varios campos de la medicina y dermoestética. En 1986, se introdujo el término "hialuronano" con el objetivo de ajustarse a la nomenclatura internacional de polisacáridos y poder abarcar las diferentes formas que puede tomar la molécula, tales como la forma ácida, el ácido hialurónico, y la sal, el hialuronato sódico. Ya que al principio fue aislado como ácido, pero más tarde se vio, que bajo condiciones fisiológicas de pH, este se comporta como una sal volviéndose hialuronato sódico.³⁵

No fue hasta 1996 cuando el AH hace su primera aparición en el mundo de la cosmética y un año más tarde se publicaron los primeros ensayos clínicos en el campo de la odontología por *Pagnacco* y *Vangelisti* en 1997.¹³

IV.2 QUÍMICA

El AH es un carbohidrato, concretamente un mucopolisacárido, del tipo glucosaminoglucano (GAG), de alto peso molecular compuesto por repeticiones de disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico [(1→3)-β-d-GlcNAc-(1→4)-β-d-GlcA]^{11, 35,37}. El ácido urónico y el amino azúcar de estos disacáridos son el ácido d-glucurónico y la d-N-acetilglucosamina, y están unidos entre sí por enlaces glucosídicos alternantes tipo beta-1,4 y beta-1,3. El número total de disacáridos en una molécula completa de AH puede llegar a 10000 o más³⁸ llegando a medir de 2 a 25 μm de extensión. Tiene un alto peso molecular de entre 10³ y 10⁴ kDa³⁹

Dentro de la familia de los glicosaminoglicanos, a la que pertenece el AH como ya hemos comentado, también se incluyen a: sulfato de condroitina, queratán sulfato,



dermatán sulfato, heparán sulfato y heparina. A diferencia de los otros GAG, el AH es el único polímero del grupo que no presenta sulfoésteres en su cadena.³⁶

IV.2.1-ESTRUCTURA QUÍMICA

La estructura química de AH se presenta como un retículo donde múltiples unidades de ácido d-glucurónico y N-acetil-d-glucosamina se repiten formando ramas. Estas ramas forman cadenas lineales donde los monosacáridos están unidos a través de enlaces glicosídicos $\beta_{1,3}$ y $\beta_{1,4}$ que se alternan formando el polímero (*figura.2*).^{11,35,36,38}

La estructura secundaria del ácido hialurónico se compone de grupos carbonohidrógeno (-CH) alrededor de ocho en los lados alternos de la molécula. Los átomos de hidrógeno axiales que forman estos grupos colaterales actúan como caras hidrófobas de la estructura secundaria. Estas caras hidrófobas proporcionan condiciones energéticas favorables, consiguiendo agregación molecular y formación de una malla tridimensional con la forma típica de hoja- β que constituye la estructura terciaria de la molécula que se estabiliza en el espacio gracias a enlaces hidrógenos intermoleculares (*figura 3*).³⁴

El AH, gracias a las interacciones entre los enlaces hidrógeno intermoleculares y las caras hidrófobas de los átomos de hidrógeno de los grupos (-CH) colaterales, permiten a numerosas moléculas agregarse entre ellas formando matrices de AH en combinación con las fuerzas electroestáticas de repulsión.³⁴

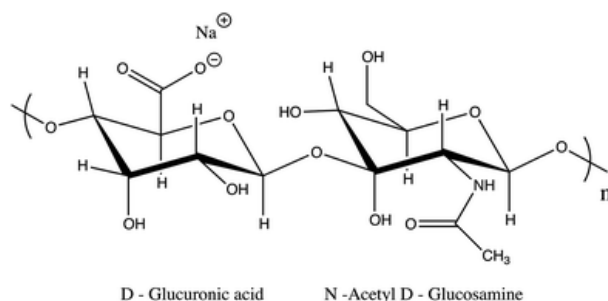


Figura 2. Estructura química del ácido hialurónico.³⁵

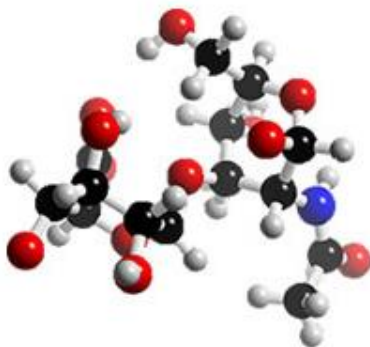


Figura 3. Modelo 3D del ácido hialurónico. Dahiya P et al. 2013.³⁴

IV.2.2-ÁCIDO HIALURÓNICO EN SOLUCIÓN.

El AH experimenta una expansión de sus cadenas al ser disuelto en una solución fisiológica: las caras hidrófobas de los hidrógenos axiales y las cadenas laterales ecuatoriales, polares e hidrófilas, interactúan con el disolvente torsionando el polímero y confiriéndole forma de espiral.³⁴

Incluso en concentraciones muy bajas los polímeros de AH se enredan entre sí; lo que confiere a la solución particulares propiedades reológicas (reología: rama de la física de medios continuos que estudia la deformación y el fluir, así como la viscosidad).³⁵

Cuando la concentración sube al 1% la solución de AH se hace más viscosa hasta adquirir la consistencia de una gelatina. Esta propiedad del AH en solución lo hacen ideal como lubricante, y esto ha sido demostrado además en la cirugía abdominal, oftálmica y ortopédica, donde se viene utilizando para evitar posibles adherencias postoperatorias entre tejidos, y para mejorar el ambiente fisiológico en las articulaciones osteoartíticas gracias a su capacidad de absorción de impactos y a su propiedad lubricante del líquido sinovial.^{34, 35,37}

En el cuerpo humano las soluciones de AH son altamente osmóticas y como ocurre en el riñón desempeñan funciones de tampones osmóticos.³⁶



Debido a su alto poder hidrofílico el AH puede contribuir al mantenimiento del espacio extracelular, transportar nutrientes e iones.

En condiciones de homeostasis el AH existe como polímero de alto peso molecular. El número de repeticiones de disacáridos en una molécula de ácido hialurónico completa, puede alcanzar las 10.000 o más, y una masa molecular de aproximadamente 4 millones de Dalton (cada disacárido es de aprox. 400 Dalton). La longitud media de un disacárido es alrededor de 1 nm. Por lo tanto, una molécula de ácido hialurónico de 10.000 repeticiones de disacáridos, podría llegar a medir 10 micras si se estirara de extremo a extremo. Una longitud aproximadamente igual al diámetro de un eritrocito humano.³⁶

Además, el ácido hialurónico, molécula muy ionizada en el estado fisiológico, atrapa a los oxidantes y a los radicales libres.⁴⁰

IV.3. FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO Y DEGRADACIÓN

IV. 3.1- METABOLISMO:

El proceso fue descubierto por Weigel et al. en 1997⁴¹, el AH está sintetizado en el interior de la mayoría de las células del cuerpo humano, especialmente de fibroblastos y células mesenquimales como los condrocitos.^{12, 34, 36,41}

Contrariamente a los otros glicosaminoglicanos, está producido a nivel de la parte interna de la membrana plasmática y no en el aparato de Golgi, y no se une a ninguna proteína durante su síntesis, lo que hace que la biosíntesis y el catabolismo sean únicos.⁴¹

Se sintetiza de forma natural en el cuerpo en forma de sal (hialuronato) gracias a unas proteínas de membrana integrales presentes en el plasma llamadas hialuronano sintasas o sintetasa de hialuronato o las AH polimerasas (HAS)^{35,38}. Se produce gracias a una polimerización de estas enzimas transmembranales que comienza en el retículo

endoplasmático y persiste a nivel de la membrana plasmática. Los HAS sintetizan las dos unidades sacarídicas (los monosacáridos ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina), y las añaden alternativamente a grandes cadenas lineales de AH en el interior de la célula, luego el ácido hialurónico pasa por la superficie de la célula y seguidamente el polímero es excretado en el espacio extracelular en forma libre, sin estar unido a ningún núcleo proteico.^{12, 38}

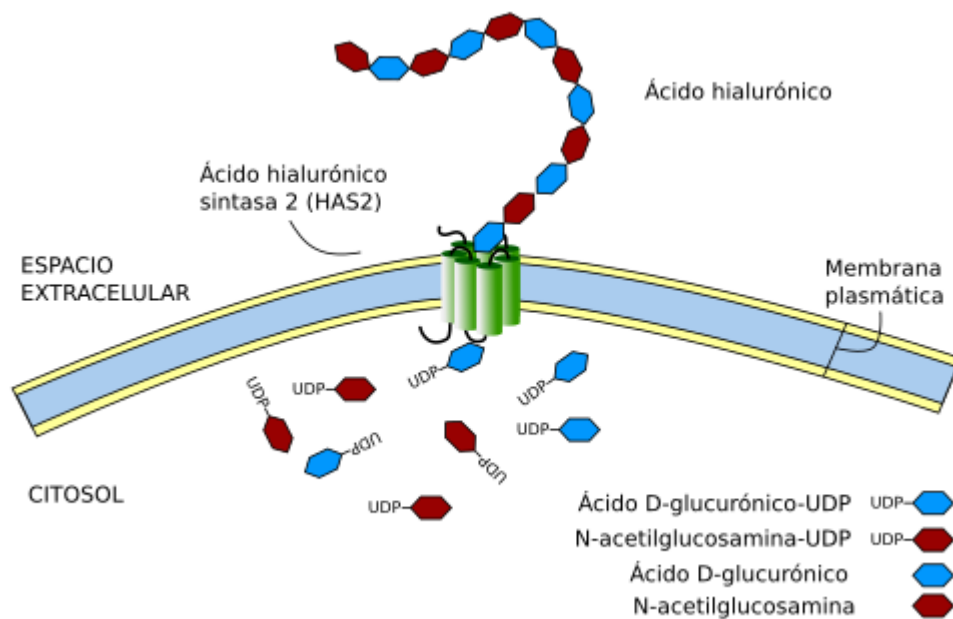


Figura 4. Síntesis del ácido hialurónico HAS2 (hyaluronan synthase 2). Escudero D. 2009. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and Haematology.⁴²

Varios grupos consiguieron clonar y caracterizar, en los mamíferos, 3 genes distintos teniendo una actividad HAS, por lo que en los vertebrados se pueden encontrar tres tipos: HAS1, HAS2 y HAS3.^{34,38 41}

Los 3 HAS se distinguen por su expresión temporal durante el desarrollo, por su actividad específica y por su tamaño en polímeros de ácido hialurónico.^{40, 42}

-HAS 1: la menos activa, pero fabrica el AH de manera fisiológica.



-HAS 2: es la más implicada durante el desarrollo embrionario. Interviene en caso de estrés importante (hemorragia, herida, quemadura) y durante la cicatrización. HAS 1 y 2 sintetizan el AH de cadena larga que es la molécula de base de la matriz extracelular.

-HAS 3 es la más eficaz, produce fragmentos más cortos que intervienen sobre todo al nivel peri-celular.

Por todo ello, el mecanismo de síntesis del ácido hialurónico es único, rápido y eficaz.

IV. 3.2-CATABOLISMO Y DEGRADACIÓN:

Fisiológicamente, un tercio de la composición global del ácido hialurónico es renovado diariamente, por lo tanto, se puede afirmar que la renovación del ácido hialurónico es muy rápida comparándola a otros compuestos extracelulares como el colágeno o la elastina.

La vida media del ácido hialurónico varía entre 12 horas y varios días en la mayoría de los tejidos.⁴⁴

En los mamíferos, la degradación del AH se lleva a cabo mediante tres tipos de enzimas: hialuronidasa, β -d-glucuronidasa y β -N-acetil-hexosaminidasa. En el cuerpo, estas enzimas pueden encontrarse tanto en el suero sanguíneo como intracelularmente.

Generalmente, la hialuronidasa divide al AH de alto peso molecular en oligosacáridos más pequeños mientras que la β -d-glucuronidasa y la β -N-acetil-hexosaminidasa degradan los fragmentos de oligosacárido eliminando los azúcares terminales no reductores. Los productos de degradación del AH, oligosacáridos y hialuronato de muy bajo peso molecular, presentan propiedades proangiogénicas.



Al catalizar la hidrólisis del ácido hialurónico, la hialuronidasa disminuye la viscosidad del ácido hialurónico aumentando así la permeabilidad del tejido. Esta propiedad hace que se utilice en medicina con el fin de acelerar la difusión de fármacos. Algunas bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Clostridium perfringens* producen hialuronidasa como medio para aumentar la movilidad a través de los tejidos del cuerpo y como disfraz antigénico para impedir ser reconocidas por los fagocitos del sistema inmunológico.³⁵

Tanto la renovación como la eliminación del AH dentro de los tejidos, se produce o bien por drenaje linfático (85%) a la corriente sanguínea o por metabolismo local. En tejidos que están densamente estructurados y carecen de drenaje linfático, como la piel y las articulaciones se cree que su eliminación ocurre por degradación metabólica *in situ* en un 20% o 30% y el resto por eliminación linfática.^{34,44}

Al llegar al sistema vascular, esta eliminación resulta muy eficiente, con una vida media de 2,5 a 5,5 minutos y un metabolismo total normal de 10 a 100 mg/día en el adulto humano.³⁴ La absorción principal de la sangre ocurre en las células endoteliales del hígado y se calcula que un 85-90% del AH es eliminado en este órgano³⁵. Los riñones extraen alrededor del 10% pero excretan sólo el 1-2% en orina. La vida media del ácido hialurónico en tejidos es de entre medio día y 3 días, independientemente de su vía de eliminación.³⁹ En las últimas publicaciones se sugiere que la cinética de eliminación de esta molécula de la circulación sistémica puede estar influenciada por factores como; la competencia con otras sustancias macromoleculares tales como el condroitín sulfato o proteoglicanos, la saturación de la eliminación causada por un aporte linfático aumentado de AH a la circulación, y la alteración del flujo sanguíneo sobre el órgano que lo elimina. Estos factores pueden coexistir o variar durante los diferentes estados de enfermedad y por lo tanto, podrían explicar en parte las diferencias observadas entre la cinética del AH normal y patológica.³⁵

Los productos de degradación tienen funciones biológicas muy diferentes en función de la longitud de las cadenas de AH. Los fragmentos de peso molecular inferior a 10^{-4} Da se llaman o-AH (hialuronanos oligosacáridos), e inducen programas de



activación génicos implicados en la proliferación, la migración celular y la inflamación.⁴⁵

IV. 3.3-EXCRECIÓN

La mayor parte de la eliminación de AH de la sangre tiene lugar en el hígado mediante endocitosis mediada por receptores, en las células endoteliales hepáticas sinusoidales. La proporción de extracción hepatoesplénica de ácido hialurónico en el hombre es del 33% y su depuración de 250 ml/min, esto fue determinado por Bentsen et al.³⁵

Se calcula que aproximadamente el 1% del AH en orina es filtrado mediante los riñones. Tras una inyección intravenosa en conejos, se ha demostrado que el 98% de la dosis administrada desaparece de la circulación sistémica después de 6 horas. En seres humanos los resultados son similares ya que el 55% del contenido de acetil se oxida completamente después de 3 horas, y el 85% después de 24 horas. Asimismo, se ha visto que la depuración renal es aproximadamente tres veces mayor que la urinaria y este resultado es similar en conejos y humanos. La cantidad total de excreción mediante la bilis en 24 horas es de alrededor del 0,7% de la dosis total administrada y el total de AH excretado mediante las heces es de sólo el 0,5%.

El AH también fue excretado por los pulmones entre el 63% y el 20% de la dosis administrada y recuperado en los gases respiratorios como CO₂ en 100 horas.³⁵

IV.4 RESERVORIO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

El AH está presente en la mayoría de tejidos conectivos de numerosos organismos vivos, particularmente en la piel, el líquido sinovial, humor vítreo, cordón umbilical y en la cresta de los gallos. También pueden encontrarse cantidades significativas en el cerebro, músculo, pulmón y riñón.⁴⁶



En el cuerpo humano, la concentración media de AH es de 200 mg/kg (0,02%): una persona que pesa 60 kg contiene aproximadamente 12 gramos de AH.

El AH se encuentra en la mayoría de los órganos de los mamíferos; pero donde más está presente es en la matriz extracelular de tejidos conectivos.

A nivel del reino animal, las concentraciones de AH más elevadas se encuentran a nivel de la cresta de los gallos y en el cartílago del morro de un buey, piel del tiburón, ojos de bovinos... Además de en los vertebrados, AH es también presente en las cápsulas de algunas bacterias, por ejemplo, cepas de estreptococos, sin embargo, está ausente en las setas, plantas e insectos.^{34, 40}

La piel es el más importante reservorio de AH, con una presencia del 50%-55% de polímero. La mayoría del AH de la piel, se almacena en el espacio intersticial con una concentración de 2 g/l. En la dermis se encuentra sobre todo relacionado con las microfibrillas de colágeno y en la epidermis se concentra especialmente en el estrato espinoso y en menor densidad en el estrato basal.¹²

En su forma disuelta, el AH sirve de lubricante en el líquido sinovial de las articulaciones, es componente clave de la matriz extracelular de cartílagos y tendones contribuyendo a su elasticidad y resistencia a la tensión y proporciona la característica consistencia gelatinosa del cuerpo vítreo del ojo.³⁵

A nivel microscópico circulan, en el cuerpo de los mamíferos, varias formas de AH, que interactúan con las células a través de especiales receptores llamados hyaladerinas, que rodean casi enteramente el glicocalix celular³⁵.

El AH está presente también en los tejidos periodontales no mineralizados; como encía y ligamento periodontal, y en menor proporción en los mineralizados, confiriendo, junto con otros GAG, soporte, firmeza y elasticidad a las estructuras anatómicas.⁴⁷

En la figura 5 se muestra la concentración de AH en los tejidos.¹²

Tejido	Concentración $\mu\text{g/ml}$
Cordón umbilical	4100
Líquido sinovial	1400-3600
Dermis	200-500
Humor vítreo	140-340
Epidermis	100
Linfa	0.2-50
Orina	0.1-0.3
Suero	0.01-0.1

Figura 5. Concentración del AH en los tejidos.¹²

IV.5. PRODUCCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico se puede obtener por 2 métodos: por extracción tisular o por biotecnología.

IV.5.1 -EXTRACCIÓN TISULAR

Como se ha explicado anteriormente, el AH es un componente básico de prácticamente todos los tejidos del organismo de los vertebrados. Esto significa que varios tejidos animales como, crestas de gallo, piel de tiburón, ojos de bovinos, han representado y representan fuentes de aislamiento y producción de AH de alto peso molar¹². El ácido hialurónico era inicialmente extraído de estos tejidos donde estaba presente en gran cantidad como en las crestas de gallos. Sin embargo, presentaba impurezas del tejido de origen y ese proceso fue sustituido por la biotecnología⁴⁸.



Además, el ácido hialurónico de uso médico, que tiene propiedades antiinflamatorias (moléculas de alto peso molecular), no se encuentra en estado natural.

Pero hay que tener en cuenta que la producción de AH de alto peso molecular procedente de la extracción de tejidos animales, representó la primera fuente aprobada por el FDA para el uso clínico del AH.¹²

IV.5.2-BIOTECNOLOGÍA: LA FERMENTACIÓN BACTERIANA

Algunas bacterias, como el *Streptococcus Zooepidemicus*, producen grandes cantidades de ácido hialurónico. Esas especies están cultivadas en un medio con agua y sustancias nutritivas. Las moléculas de AH son excretadas para facilitar su manipulación y purificación en un soporte. Posteriormente se somete a diferentes modificaciones químicas como pueden ser la estabilización o reticulación, lo que permite aumentar su longevidad en el organismo.^{44, 45}

Debido a la gran demanda de AH que hay en el mercado, muchas compañías empezaron a ofrecer una producción de AH proveniente de las secreciones de estos microorganismos como son el *S. Zooepidemicus* o el *S. Equine*, que llegan a las varias toneladas por año.¹²

La producción de AH “fermentativo” o ácido hialurónico estabilizado no animal abastecen las demandas del mercado con un producto de muy alto peso molecular (varios MDa).¹²

El uso del ácido hialurónico estabilizado no animal ha sido aprobado para el tratamiento de las heridas superficiales y en el campo de la cosmética, sin embargo el riesgo de mutaciones de las cepas bacterianas y la coproducción de toxinas, sustancias inmunógenas etc., dificulta destinar este tipo de producto a las aplicaciones clínicas que supongan la introducción del polímero dentro del organismo. Esta, es una de las razones de porqué se sigue prefiriendo AH sintetizado a partir de crestas de gallo para cualquier tratamiento humano fuera de la cosmética.¹²



IV.5.3-RETICULACIÓN Y MODIFICACIONES QUÍMICAS.

La modificación más común del hialuronano es la reticulación para formar un hidrogel. Se ha logrado bajo condiciones ácidas, neutras y alcalinas. Nos centraremos en la autoreticulación y la esterificación del AH, aunque también existen otros mecanismos como reticulación con epóxidos polifuncionales, con carbodiimidas, con glutaraldehído, reacción con divinilsulfona, y otros mecanismos de acción relevantes del AH como la oxidación, el metacrilado y el fotorreticulado que solo nombraremos.⁴⁹

Auto-reticulación (reacciones no covalentes)

El hialuronano se junta consigo mismo, parcialmente asociado con la unión entre sus parches hidrófobos. El polímero autocruzado es un derivado internamente esterificado de hialuronano con enlaces inter e intramoleculares entre los grupos hidroxilo y carboxilo de hialuronano. Este biomaterial se ha utilizado como una barrera para reducir las adherencias postoperatorias y como un andamio para la reparación del crecimiento celular de los defectos del tejido. Después de 20 semanas de implantación de parches autoreticulados, los andamios mostraron más crecimiento óseo en defectos osteocondrales en comparación a otros sistemas.

Estos geles ofrecen la ventaja de ser inyectables y reticulables *in situ* sin el uso de reticulantes tóxicos.⁴⁹

Esterificación del AH

Se preparan biomateriales de AH esterificados mediante alquilación (transferencia de un grupo alquilo) de la sal amónica de hialuronano con una solución de halo de alquilo en dimetilformamida (DMF). Estos ésteres de hialuronano pueden ser extruidos para producir membranas y fibras, liofilizados para obtener esponjas o procesados por secado por pulverización, extracción y evaporación para producir microesferas. Los polímeros muestran buena resistencia mecánica cuando están secos, pero los materiales hidratados son menos robustos. El grado de esterificación influye en



el tamaño de los parches hidrófobos, lo que produce una cadena polimérica que es más rígida y estable y menos susceptible a la degradación enzimática.

Estos materiales se han utilizado como mallas y esponjas para el crecimiento de fibroblastos humanos cultivados y para cultivo de condrocitos y células mesenquimales derivadas de médula ósea para la reparación de defectos de cartílago y hueso.⁴⁹

IV.6. PROPIEDADES DEL AH

En el espacio extracelular, el ácido hialurónico tiene una función importante en el mantenimiento de la estructura y funciones de los tejidos, gracias a sus capacidades de:

- Crear volumen.
- Lubricar los tejidos.
- Favorecer la proliferación, la integridad celular, y su movilidad.⁴⁸

El AH participa en la hidratación de los tejidos y a la regulación del equilibrio osmótico, a nivel cutáneo está presente en la epidermis y la dermis. Por sus propiedades de viscoelasticidad, actúa como amortiguador a nivel de las articulaciones y regulador de la tensión a nivel de la piel. Protege de los choques para reducir los daños celulares.^{40, 50}

IV.6. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Las particulares propiedades físico-químicas y biológicas que se le atribuyen al AH; lo designan como una sustancia ideal a la hora de ser empleado en el tratamiento de procesos inflamatorios en especialidades médicas como ortopedia, oftalmología y dermatología.^{34, 50}



IV.6.1.- CARACTERÍSTICA HIGROSCÓPICA

El AH es una de las moléculas más higroscópicas; *del griego “ὕγρος hygrós”*: húmedo, mojado y “σκοπεῖν skopein”: observar, mirar, conocidas en la naturaleza.⁵¹

Su estructura (configuración helicoidal y tamaño considerable) le permite retener una gran cantidad de agua y de iones; y por su gran volumen, captura además del agua, nutrientes y factores de crecimiento. Por esto, se considera importante para modular la hidratación tisular y el equilibrio osmótico. Su principal función es aportar agua y lubricar las partes móviles del cuerpo (articulaciones y músculos).³⁵

En solución acuosa se forma un enlace hidrogeno entre el grupo carboxilo adyacente y los grupos N-Aceto. Esta característica confiere rigidez conformacional al AH, permitiéndole retener moléculas de H₂O.^{34, 51}

Se puede ligar hasta 6 litros de agua con tan solo un gramo de AH. En la biología de los seres vivos esto se traduce en excepcionales cualidades de relleno de espacios, lubricación y absorción de choques.^{37, 51} Jiang D et al., afirmaron que el AH podía enlazar agua en proporción de hasta 1000 veces su peso.³⁸

IV.6.2.- CARACTERÍSTICA VISCOELÁSTICA

La viscoelasticidad es un tipo de comportamiento reológico anelástico que tienen algunos materiales, que presentan tanto propiedades viscosas, no sufriendo deformación tangencial gracias a la fuerza de cohesión del mismo material, como propiedades elásticas, deformándose de forma reversible.^{34, 50}

El AH es un claro ejemplo de material viscoelástico, y esta característica hace que pueda ayudar en procedimientos regenerativos, manteniendo espacios y dando protección a las superficies.



Al unirse las moléculas del AH con el agua forman un gel viscoso con propiedades de viscoelasticidad y reológicas. Este gel tiene además un papel de lubricación y de amortiguación. Esta propiedad se encuentra de manera fisiológica en las articulaciones del cuerpo.

A nivel celular a través de su viscoelasticidad el ácido hialurónico puede influir en algunas funciones que modifican el entorno celular y el espacio extracelular. Las propiedades viscoelásticas del polímero también ralentizan la penetración de bacterias y virus, una propiedad muy útil a la hora de tratar procesos infecciosos.^{34, 50}

El AH cumple un importante papel en la viscosuplementación ya que ayuda a mejorar el ambiente fisiológico en las articulaciones gracias a su capacidad de absorción de impactos y a su propiedad lubricante del líquido sinovial. Estas cualidades parecen ayudar a disminuir el dolor y a mejorar la movilidad. Actúa como lubricante natural y amortiguador. La viscoelasticidad de esta molécula ha permitido su uso en numerosas aplicaciones clínicas, como la suplementación del fluido articular en casos de artritis, en cirugía ocular, dermatología y odontología.^{35,37,49}

IV.7. PROPIEDADES BIOLÓGICAS

A pesar de su estructura relativamente simple, el AH tiene diferentes funciones y propiedades biológicas. Algunas de estas características son dependientes del tamaño de la cadena del polímero y de su masa molecular:

Si la **cadena** es **larga**, con un peso molecular elevado: está implicado en la **estructura** del micro ambiente celular, donde condiciona las propiedades mecánicas de los tejidos e influye indirectamente en el comportamiento de las células. Cadenas largas de AH en el orden de 10^4 Da hasta 10^7 Da poseen un carácter anti-antigénico e inmunosupresor. Este tamaño de estructura molecular es de primera elección si lo que estamos buscando es un buen producto de relleno.¹²



Un estudio de investigación llevado a cabo por Pirnazar et al. descubrió que el AH ejercía diferentes efectos dependiendo de su peso molecular y concentración. Las altas concentraciones de AH de peso molecular medio tienen los mejores efectos bacteriostáticos, particularmente frente a cepas de *Prevotella Oris*, *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus Aureus* y *Propionibacterium Acnes*. Los resultados de este trabajo sugirieron que el AH de 1300 kD podría ser beneficioso para reducir la contaminación bacteriana en heridas cuando se realiza cirugía oral. En cuanto a la periodontitis crónica y las lesiones periodontales, el AH de alto peso molecular disminuye la proliferación celular en fibroblastos, células epiteliales gingivales y linfocitos, reduciendo el proceso inflamatorio.³⁹

Cadenas de AH de longitud **intermedia** de 25 a 50 disacáridos, exhiben propiedades inflamatorias, proangiogénicas e inmunoestimulantes¹². En el estudio de Gonçalves et al.⁵¹, el AH de peso molecular bajo e intermedio ($\times 10^4$ – 4.5×10^5 Da), también sugirió una posible inhibición de la proliferación celular, resultado que no fue observado en otros en los que se utilizó AH de bajo peso molecular (<50 kDa).⁵¹

Si la **cadena** es **corta**, formada de pequeños oligosacáridos causado por la degradación del AH actúan como señales endógenas de peligro¹² y tiene una **función metabólica**. Uniéndose a su receptor CD-44, desencadena la producción de una cascada de proteínas de señal intracelular. Esa cascada produce la liberación de citoquinas inflamatorias y de moléculas de adhesión interviniendo en la movilidad celular.⁴⁵

El ácido hialurónico actúa, mediante diversos receptores celulares transmembranales llamados hialaderinas. El más estudiado, hoy en día, es el receptor CD-44.

Numerosas células expresan el CD-44, pero solo algunos tipos celulares o estadios celulares producen un receptor susceptible de unir el ácido hialurónico con una afinidad suficiente para permitir una respuesta biológica.⁴⁵



Las hialaderinas son proteínas de unión que actúan como receptores ligándose al AH y desempeñando diferentes tipos de funciones según su localización y naturaleza.^{12,36}

Se han identificado tres tipos de hialaderinas: intracelulares, de membrana, y de matriz o pericelulares.

Las hialaderinas de membrana son básicamente tres: CD-44, RHAMM/CD168 y ICAM-1.¹²

Cuando el AH se liga a uno de estos receptores se transmite una señal que tiene repercusiones en diferentes mecanismos celulares. Uniéndose a la CD-44 el AH influye en la adhesión celular a la matriz, adhesión entre células, migración y proliferación celular, así como también participa en mecanismos de angiogénesis.³⁶

En unos experimentos en modelo animal, los cuales carecían de este receptor se apreció como la falta de esta importante hialaderina causaba pérdida de elasticidad, cicatrización alterada y crecimiento lento del vello en ratones.³⁵

RHAMM (*Receptor for HA-mediated mobility*) este tipo de hialaderina se denomina itinerante, moviéndose en varios compartimentos celulares como el núcleo, el citoesqueleto, las mitocondrias, o la superficie celular. Por lo que está implicada en fenómenos celulares de movimiento, proliferación y respuesta a daño.³⁵

ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelulares) está relacionada con el control del metabolismo y renovación de AH, pero actúa también como proteína de adhesión a células y puede contribuir al control de la respuesta inflamatoria.

La función de ICAM-1 está claramente conectada con la depuración del AH en la sangre y linfa, y su consecuente eliminación. Cuando este receptor liga una molécula de AH comienza un proceso de transporte vesicular del polímero al interior de la célula y la consiguiente activación de la digestión enzimática que rompe la cadena de AH en los diferentes monosacáridos.³⁶



Como se ha ido mencionando el AH presenta múltiples propiedades fisicoquímicas y fisiológicas, así como múltiples funciones biológicas entre las que se incluyen: el mantenimiento de la lubricación y elastoviscosidad de los tejidos conectivos líquidos (tales como el líquido sinovial articular y el humor vítreo); el control de la hidratación tisular y el transporte de agua; facilitar el transporte extracelular de iones y nutrientes; permitir el montaje supramolecular de proteoglicanos en la matriz extracelular y numerosas funciones mediadas por receptores en el desprendimiento celular, la mitosis, la migración, el desarrollo de tumores, metástasis e inflamación.^{35,46}

El ácido hialurónico de bajo peso molecular también ha mostrado propiedades osteogénicas en tests *in vitro* con células óseas.³⁷ Sus efectos condroprotectores pueden apreciarse tanto *in vitro* como *in vivo*. En el primer caso, el AH inhibe la degradación del cartílago mediada por neutrófilos y atenúa la degradación de la matriz mediada por IL-1. Los condrocitos intraarticulares cultivados en presencia de AH tienen una mejor tasa de proliferación de ADN y producción de matriz en comparación a los condrocitos cultivados sin AH. En cuanto a sus efectos *in vivo*, se ha comprobado que las inyecciones intraarticulares de AH reducen las lesiones artríticas en modelos de experimentación animal con lesiones de cartílago articular.³⁵

IV.7.1- CARACTERÍSTICAS ANTIINFLAMATORIAS

El ácido hialurónico actúa en el proceso inflamatorio, desempeñando efectos opuestos según su tamaño: los oligómeros de bajo peso molecular son proinflamatorios mientras que los polímeros de alto peso molecular son antiinflamatorios.⁵³

Las hialuronidasas fragmentan al ácido hialurónico en oligómeros de bajo peso molecular durante un fenómeno inflamatorio o tras un traumatismo. Estos tienen una acción inmunoestimulante, antigénica, y proinflamatoria.

Los pequeños fragmentos de ácido hialurónico interactúan por los Toll-like receptors, receptores tipo Toll o TLR de los leucocitos y células dendríticas. Esa interacción provoca una activación de la función de los macrófagos y de algunos



leucocitos citotóxicos, favoreciendo la producción de sustancias proinflamatorias. También impulsan la síntesis de moléculas de adhesión y de citoquinas proinflamatorias como la IL 1- β , IL-6 y TNF.^{16, 18}

Por tanto, el ácido hialurónico dispuesto en pequeños oligómeros de bajo peso molar se comporta como uno de los mediadores esenciales de la activación de una reacción inflamatoria cuando hay presencia de una lesión tisular.

Por otra parte, el AH puede unirse a las plaquetas durante los primeros pasos de una inflamación, induciendo a la secreción de hialuronidasas lo que va a estimular la formación de fragmentos de AH proinflamatorios.⁵³

Contrariamente a los oligómeros de bajo peso molecular, las macromoléculas son antiinflamatorias e inmunosupresores. Por lo que se puede decir que los polímeros de alto peso molecular tienen una acción antiinflamatoria.^{16, 18}

Los fragmentos de alto peso molecular mantienen las células implicadas en la inflamación en un estado quiescente, tiempo durante el cual la célula está en reposo, y no se divide más. Estas cadenas largas de AH se enlazan a las membranas de células implicadas en la inflamación y se oponen a su enlace con los ligandos activadores.

El ácido hialurónico transmite una señal debido a la reaparición de polímeros de largas cadenas, testigos de la aparición de la actividad proteolítica de desgaste tisular destinada a las células inflamatorias e inmunitarias, indicando que una reparación fue realizada y que la reacción inflamatoria debe parar de transferirse.^{17, 53}

Además, las formas más voluminosas de ácido hialurónico se ligan gracias a los receptores CD-44 directamente a los linfocitos T, esa interacción inactiva la vía de señalización dependiente de los Toll-like receptores o TLR, lo que acaba con una cesación o interrupción de la reacción inflamatoria inmunitaria adaptativa.^{17,53}

Por otro lado, el ácido hialurónico exógeno promueve la síntesis de AH de los condrocitos y proteoglicanos endógenos, reduce la producción y actividad de la

metaloproteinasas de la matriz, de mediadores proinflamatorios y altera el comportamiento de las células inmunitarias. Estas funciones se manifiestan en la inhibición de la adherencia de complejos inmunes a células polimorfonucleares, la inhibición de la migración y agregación de leucocitos y macrófagos y la regulación de la proliferación de fibroblastos, así como en la eliminación de los radicales libres derivados del oxígeno reactivo.³⁷ Muchos de estos efectos se asocian a su peso molecular como ya se ha descrito.³⁵

Las propiedades antiinflamatorias del AH, por tanto, derivan de su acción como drenaje de las prostaglandinas y de otras moléculas bioactivas.^{34, 51}

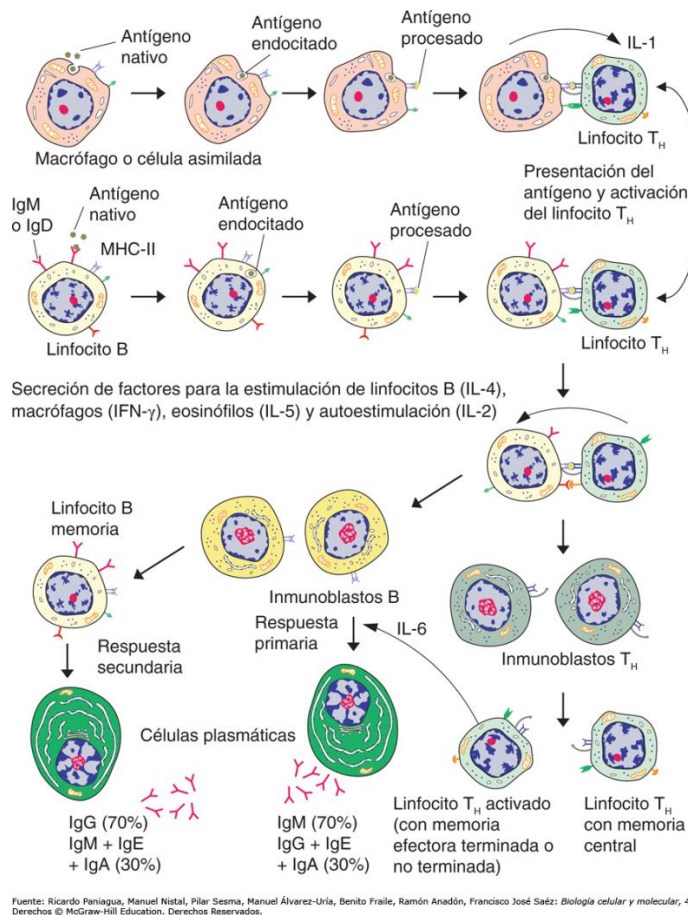


Figura 6. Base celular de la respuesta inmunitaria. Paniagua R et al.
Libro de biología molecular y celular 4E. 2017.⁵⁴



IV.7.2- CARACTERÍSTICAS ANTIEDEMATOSAS

El AH podría ser utilizado como complemento de la terapia quirúrgica, gracias a la aceleración que experimentan los procesos de curación de los tejidos. Estas propiedades antiedematosas del AH están relacionadas con su actividad osmótica y de drenaje.^{16-18, 34,51}

IV.7.3- CARACTERÍSTICA ANTIOXIDANTE

El ácido hialurónico, es una molécula muy ionizada en su estado fisiológico, atrapa a los oxidantes y a los radicales libres. Estudios recientes de espectroscopia han confirmado que un doble enlace en las unidades de ácido D-Glucurónico puede reaccionar con especies reactivas del oxígeno y reducir la toxicidad de los radicales.³⁶

El AH tiene una función aún por determinar en la regulación de la respuesta inflamatoria, debido a su carácter antioxidante, inactivando los radicales libres y estabilizando la matriz del tejido de granulación.^{34, 40}

Esta propiedad es típica del AH de alto peso molecular, como ya se ha explicado con anterioridad, forma una “malla” viscosa alrededor de la célula, y minimiza el flujo de radicales libres de una forma dependiente de su dosis.⁵¹

IV.7.4- CARACTERÍSTICAS ANALGÉSICAS

Sus propiedades analgésicas, a nivel general, podrían explicarse por la producción de radicales libres de la molécula al degradarse, lo que inhibe a algunas sustancias proinflamatorias como son las interleuquinas (IL-1 β y IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y prostaglandinas.¹⁶ En las articulaciones se debe a su característica de viscosuplementación: que confiere lubricación, absorbe impactos, mejora la movilidad y reduce el dolor. Su efecto barrera también contribuye con esta característica del AH.



IV.7.5- CARACTERÍSTICA BACTERIOSTÁTICA

Se ha evidenciado que el AH posee un cierto carácter bacteriostático dependiendo de su concentración y peso molecular, pero el AH no tiene ningún efecto bactericida.⁵⁵

El biopolímero, según su concentración y peso molecular, muestra un carácter bien estimulante o inhibitorio sobre las mismas cepas de bacterias por lo que es importante conocer este proceso. El efecto bacteriostático más significativo se ha apreciado en presencia de altas concentraciones de AH de medio y bajo peso molecular.

Muchos estudios de cirugía regenerativa, describen como la importancia de bajar la carga bacteriana para facilitar la cicatrización de la herida, una concentración de 1mg/ml de AH de alto peso molecular podría ser útil en la formación de una membrana bioabsorbible que potencie un efecto barrera que dificulte la migración de bacterias.⁵⁵

IV.7.6- CARACTERÍSTICA CICATRIZANTE Y REGENERATIVA

La síntesis y el catabolismo del AH son responsables, durante el cierre de una herida, a través de una comunicación mediada por las hialaderinas, de la respuesta tisular de varios grupos de células.

En la fase inicial el AH presente en el tejido, interactúa con la CD-44, aumentando la infiltración celular e induciendo la formación de citoquinas proinflamatorias.³⁶

En la fase de granulación, el AH que ya ha sido parcialmente metabolizado y se encuentra ahora en cadenas de menor longitud, promueve la proliferación celular, la migración y los mecanismos de angiogénesis con la consecuencia de una rápida recuperación y regeneración de los tejidos dañados. Por este mecanismo es por el cual, en los fetos, donde la concentración tisular de AH es muy elevada, las heridas se curan



sin dejar cicatriz.³⁶ En la angiogénesis, se ha visto que el ácido hialurónico de alto peso molecular es un inhibidor de la misma, mientras que el de bajo peso molecular tiene tanto efectos angiogénicos como estimuladores de la producción de colágeno en células endoteliales.³⁷

El ácido hialurónico ha sido considerado una posible alternativa como biomaterial en el campo de ingeniería tisular mostrando un rol significativo durante la organogénesis, migración celular y desarrollo en general.^{39, 51}

Este polímero también ha sido objeto de análisis en función de diferentes modificaciones químicas, funciones biológicas y aplicaciones médicas como viscosuplementación, cicatrización de heridas y distribución de fármacos.^{49, 56}

La propiedad regenerativa del AH tiene también influencias en la remodelación ósea, donde el biopolímero muestra una actividad osteoconductora.⁵⁷

Recientemente se propone la teoría de que pueda ocurrir una cicatrización de hueso acelerada gracias a la estimulación de la angiogénesis por el AH. El alto peso molecular del hialuronano ha demostrado estimular la osteoinducción durante la cicatrización ósea. Además, el AH juega un papel importante en la regeneración de tejido postinflamatorio, facilitando la migración y diferenciación celular durante la formación y reparación de tejido. Se ha visto que la aplicación local de hialuronano exógeno produce resultados beneficiosos en la cicatrización de tejidos y que también tiene propiedades osteoinductivas. Últimamente se ha usado el AH en el ámbito dental como agente quimioterapéutico en el tratamiento de la gingivitis, así como en el proceso de osteointegración de implantes dentales.^{39, 58, 59}

Los biopolímeros formados por esta molécula son completamente biodegradables y promueven el crecimiento de fibroblastos, condrocitos y células madre mesenquimales, es por esto que se ha indicado como un posible conductor celular para ser aplicado en ingeniería de reconstrucción ósea.⁵² El AH es ampliamente utilizado en



aplicaciones biomédicas debido a sus buenas propiedades incluyendo viscosidad, rendimiento hidrodinámico y retención de agua, sin embargo, debido a su débil propiedad mecánica y la eliminación rápida del cuerpo, la modificación del AH es necesaria para promover su aplicabilidad como transportador de fármacos, células, etc. en el campo de la ingeniería tisular. El AH reticulado ha sido reportado como una de las soluciones prometedoras para superar tales desafíos de hidrogeles basados en AH.^{57, 58}

Estudios previos sugerían la necesidad de un material que pudiera actuar como un vehículo capaz de transportar y mantener las células óseas en el lugar del injerto, asegurando el aumento volumétrico de tejido necesario para la reconstrucción de hueso. Por sus características, el AH se consideró un buen agente al poder combinar matrices minerales y células cultivadas en forma de gel fácilmente manejable durante las cirugías manteniendo además su consistencia y estabilidad dimensional en el postoperatorio e impidiendo el colapso de los tejidos circundantes durante las fases tempranas de la cicatrización ósea.^{52, 60}

IV.7.7- FUNCIÓN DE TRANSPORTE

El AH gracias a su grupo carboxilado del ácido D-Glucurónico, puede tener una función transportadora de otras moléculas o sustancias químicas y suele modificarse para tal fin. De esta forma el AH puede ser conjugado directamente a sustancias y drogas que utilizan el grupo carboxilado como vehículo.^{12, 33}

El receptor CD-44 del AH, que es el más frecuente presenta múltiples variedades, por lo que es fácil intuir como cadenas de AH cargadas con medicamentos y/o otras sustancias, son transportadas al espacio celular.^{12, 33}

En estudios recientes se ha visto como la unión de otras sustancias o agentes al AH, les permite permanecer más tiempo en el lugar de aplicación al utilizarse de forma tópica.⁶¹



IV.7.8.- FUNCIÓN COMO MEMBRANA

Los investigadores han desarrollado diferentes estructuras de AH en forma de hidrogeles, esponjas y mallas. El AH puede presentarse en diferentes formas tales como microesferas, esponjas o geles dentro de estas estructuras. Esto es posible debido sobre todo a las modificaciones químicas como la estratificación o la reticulación que puede sufrir el AH, y que le proporcionan cierta estructura y rigidez al gel.⁴⁹

La ingeniería del tejido óseo ha intentado imitar la matriz extracelular para ayudar a guiar la morfogénesis y la reparación tisular.⁶² Mediante la reticulación de ácido hialurónico se obtienen membranas, las cuales, por definición, son estructuras temporales que soportan células en crecimiento y tejidos. También son conocidas como MES (matriz extracelular sintética). Estas células experimentan después proliferación, migración y diferenciación en tres dimensiones, lo que conduce a la formación de un tejido específico con las funciones correspondientes que se deben encontrar en el cuerpo humano.^{49, 62}

IV.7.9- BIOCOMPATIBILIDAD

El AH es altamente biocompatible, entendiendo la biocompatibilidad, como la obtención de ciertas respuestas deseables y no como la falta de respuesta al material injertado. El AH ha demostrado su alta homología estructural entre especies diferentes, no es inmunogénico ni antigénico, ni neurotóxico, no mutagénico y no tiene ningún efecto citotóxico.⁶³ Además, tiene poca interacción con los componentes de la sangre.³⁵

Su alta biocompatibilidad ha hecho que se extendiera su uso en múltiples aplicaciones clínicas enfocadas sobre todo a la curación y regeneración de los tejidos durante los últimos años y como portador farmacológico. El AH es un polímero que se degrada fácilmente y favorece el crecimiento de fibroblastos, condrocitos y células madres mesenquimales.^{34, 64}



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS



V. MATERIALES Y METODOLOGÍA



V. MATERIALES Y METODOLOGÍA:

V.1 MATERIALES

V.1.1- MATERIAL BIBLIOGRÁFICO:

Se realizó una búsqueda en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y Cochrane (www.cochrane.es/clibplus), con las palabras clave; third molar surgery, hyaluronic acid, hyaluronic acid gel, oral surgery, trismus, inflammation, pain. Los artículos fueron buscados en las revistas correspondientes. Se contactó con los autores por correo electrónico en los casos en los que no fue posible obtener el artículo a través de la revista.

Key Words:

- Hyaluronic acid
- Third molar
- Oral surgery
- Pain
- Inflammation
- Trismus

V.1.2- PACIENTES:

Población de referencia y de estudio:

Se seleccionan 82 pacientes del total de todos los pacientes que acudieron al Máster de Cirugía Bucal e Implantología, que precisaron de extracción de terceros molares inferiores retenidos, preferentemente en posición mesio-angular y con similar nivel de complicación que no necesitaban odontosección y que estaban asintomáticos.

Todos los pacientes participaron de forma libre en el estudio después de haber sido correctamente informados; cumpliendo los criterios de inclusión. Se les entregó una hoja de informativa y un consentimiento informado (**ANEXO 1**) donde recibieron la información necesaria acerca del estudio, se les explicó las posibles opciones de tratamientos y riesgos de la intervención, así como las alternativas de tratamiento.



Los pacientes que quisieron participar firmaron el consentimiento. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético (**ANEXO 1**) y de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid (CEIC Área 7) y todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki acerca de experimentación en humanos (59º Asamblea Médica Mundial; Seúl, 2008) y las regulaciones locales.

Criterios de inclusión:

Paciente mayor de edad (>18 años).

Paciente que precise da tratamiento quirúrgico de extracción de al menos un tercer molar inferior retenido mesioangulado o vertical y con nivel medio de dificultad según índice de dificultad descrito por Cáceres-Madroño et al. en 1998.

Paciente que quiera participar libremente en el estudio.

Firmar y comprender el consentimiento informado del estudio y de la cirugía.

Paciente Asa I y Asa II.

Criterios de exclusión:

Pacientes fumadores de más de 10 cigarrillos al día.

Pacientes con alteraciones en la cicatrización (colagenosis, bifosfonatos, etc.).

Pacientes con enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía bucal o puedan afectar al estudio.

Pacientes con enfermedades crónicas que estén tratados con antiinflamatorios.

Pacientes con terapia antibiótica, antiinflamatoria o analgésica en los 10 días previos al acto quirúrgico.

Pacientes anticoagulados.

Pacientes embarazadas o dando lactancia.

Pacientes con patologías locales infecciosas como pericoronaritis, abscesos, enfermedad periodontal no controlada, etc.

Pacientes con alergias conocidas o hipersensibilidad a los fármacos administrados.

Cirugías con duración mayor a 30 minutos.

Pacientes que no firmen el consentimiento informado, que no quieran participar en el estudio y que no cumplan con el régimen de revisiones.



Todo paciente podrá ser excluido si:

- Si así lo requiere el propio paciente.
- Si el tratamiento postquirúrgico no ha sido realizado correctamente.
- Aparición de fenómenos secundarios adversos relacionados con el procedimiento.

V.1.3- MATERIAL DE EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO:

- *Espejos.*
- *Sonda periodontal.*
- *Compás de puntas.*
- *Regleta milimetrada flexible.*
- *Calibre.*
- *Fotografías de los pacientes.*
- *Historia clínica.*
- *Hojas de recogida de datos.*
- *Hojas Excel.*

V.1.4- MATERIAL QUIRÚRGICO:

- *Jeringa tipo carpule.*
- *Agujas desechables de 36 mm.*
- *Viales de anestesia tipo Ultracain® (Articaina con vasoconstrictor 1:100000).*
- *Hojas de bisturí nº15 desechables.*
- *Mango de bisturí tipo Parker.*
- *Separadores tipo Farabeuf y/o Langenbeck.*
- *Aspiradores quirúrgicos.*



- *Tijeras de hojas rectas.*
- *Periostotomo tipo Molt.*
- *Pinzas tipo Adison.*
- *Pinzas tipo hemostasia tipo Kocher.*
- *Pieza de mano con motor eléctrico baja revolución 50.000 rpm.*
- *Fresas de Carburo de Tungsteno nº 6-8.*
- *Refrigeración con suero fisiológico.*
- *Botadores rectos y Winter.*
- *Cucharilla de legrado tipo Muller.*
- *Agujas atraumáticas con hilos de sutura de 0000.*
- *Porta-agujas tipo Mayo.*

V.1.5- MATERIAL RADIOGRÁFICO:

- *Ortopantomografías de la casa comercial Kodak®, con magnificación del 25%.*
- *Radiografías intrabucales periapicales de la casa comercial Kodak®, con técnica paralela: se consigue una imagen radiográfica más correcta y permite establecer comparaciones en el tiempo.*
- *Dispositivo O-Ring de la casa comercial Dentsply-Rinn®: facilita la retención de la placa radiográfica y la angulación del haz de rayos x.*
- *Aparato de rayos x de la casa comercial Gendex expert® (65KV 7mA).*
- *Líquidos de revelado y fijación.*



V.1.6- MATERIAL PARA MEDIR MEDIADORES INFLAMATORIOS:

- *Periotron® 6000 (Proflow Incorporated. New York. EE.UU.).*
- *Puntas de Papel (Periopaper®. Proflow Incorporated. New York. EE.UU.).*
- *IL-6 kit ELISA (ICN Pharmaceuticals, Inc. California).*
- *TNF- alpha Kit de ELISA. (ICN Pharmaceuticals, Inc. California).*
- *Pocillos o tubos (filtros Microspin®-Teknocroma).*
- *Bandeja de almacenamiento.*
- *Microjeringa (Hamilton Bonaduz AG Suiza).*
- *Micropipetas.*
- *Taza vibrador (IKA-Works Inc.® EE.UU.) con velocidades entre 200-2500/min.*
- *Lavadora automática (Easy lavadora EAW 8/12®).*
- *Lector (lector Easy EAR 400®).*
- *La impresora y centrifugar (Selecta®).*
- *Hielo seco.*
- *Un congelador para mantener las muestras a -80 ° C.*

V.1.7- MATERIAL FARMACOLÓGICO:

Para la realización del estudio clínico, se precisan de los siguientes productos específicos:

-ÁCIDO HIALURÓNICO:

Ácido hialurónico puro marca AFTAMED ESCUDO® en gel al 0,6% de alto peso molecular, de origen biotecnológico no animal.

Excipientes: celulosa, agua, xilitol, aceite hidrogenado de castor, alcohol de polivinilo, policarbofil, aroma, hidróxido sódico (CI 42090).



El ácido hialurónico en gel es insípido, inoloro (inodoro) e incoloro. Es fácil de aplicar, no mancha los dientes, y no se inactiva por lauril sulfato de sodio. No tiene efectos secundarios indeseables referido por los pacientes. Es totalmente inocuo en caso de ingestión.

-PLACEBO:

Gel de Hidrocarboximetilcelulosa, xilitol, NaCl y agua, con la misma consistencia y sabor que el producto de estudio.

- FÁRMACOS HABITUALMENTE UTILIZADOS:

En Máster de Cirugía Bucal e Implantología tras la extracción quirúrgica de terceros molares retenidos se prescribe de manera habitual:

- *Amoxicilina 750 mg*
- *Diclofenaco sódico 50 mg*
- *Metamizol magnésico 575 mg*
- *Omeprazol 20 mg*

V.2 METODOLOGÍA:

V.2.1-DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo, aleatorio, controlado con placebo, de dos muestras paralelas, llevado a cabo en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. El protocolo fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario San Carlos de Madrid y todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki acerca de experimentación en humanos (**ANEXO 1**).



El estudio se plantea como un estudio de eficacia; un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, cegado con dos ramas. La eficacia se demuestra cuando se observa una mejora significativa del brazo activo mayor que en el del grupo placebo al tiempo de estudio decidido.

Para el estudio se seleccionaron 82 pacientes, del total de los pacientes que acudieron al Máster de Cirugía Bucal e Implantología durante el periodo 2016 y 2017, que precisaban de cirugía para extracción de terceros molares inferiores retenidos, preferentemente en posición mesioangular y con similar índice de dificultad quirúrgica. Previamente se les informó minuciosamente de las características, y objetivos del estudio y se les pedía su consentimiento informado tanto de manera verbal como escrita, para participar en el estudio de manera voluntaria y libre, en presencia de un testigo. Todos los pacientes cumplían con los criterios de inclusión y exclusión al inicio del estudio.

La muestra se dividió en 2 grupos y esta se aleatorizó por bloques a través de un procedimiento informático.

En todos los grupos se realizaron las cirugías por el mismo cirujano bucal de manera previamente protocolizada, la intervención quirúrgica de extracción de un molar inferior retenido, también aleatorizado por ordenador si el paciente presentaba retención bilateral.

Grupo estudio: tras la cirugía, se les aplicó de manera tópica 2 ml de gel de ácido hialurónico de alto peso molecular al 0,6% (AFTAMED ESCUDO®) y se prescribió cuatro aplicaciones diarias durante 7 días.

Grupo control: tras la cirugía, se les aplicó 2 ml de gel placebo (con la misma consistencia y sabor que el producto de estudio) de igual modo que en el grupo estudio.

Ni los pacientes ni los examinadores ni el cirujano supieron en ningún momento que se les estaba aplicando en cada caso y permanecieron cegados a su asignación hasta la conclusión del estudio.



Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

Basándonos en nuestro estudio piloto y trabajos previos similares, se establecieron los siguientes parámetros para el cálculo del tamaño de la muestra:

- Reducción de la respuesta $\geq 40\%$
- Potencia de los test: 80%
- $\alpha = 5\%$
- Tasa de abandono: 15%

Con estas consideraciones, se estimó que el número de sujetos mínimo para realizar el estudio era de 72 pacientes. Si bien, ya que hicimos la investigación en un determinado período de tiempo, se realizó inclusión consecutiva de todos los pacientes que cumplían los criterios establecidos en el estudio, resultando un total de 94 pacientes, sin embargo, se produjeron 12 salidas o abandonos del estudio;

☐ 10 pacientes excluidos del estudio (5 grupo placebo y 5 grupo AH):

- ☐ 3 tomaron medicación no prescrita en el estudio (2 tomaron paracetamol y 1 Ibuprofeno en vez de diclofenaco (grupo placebo).
- ☐ 2 se enjuagaron con clorhexidina (grupo AH).
- ☐ 3 con agua con sal (dos grupos AH y uno placebo).
- ☐ 1 por boxear y golpearse en la cara (grupo AH).
- ☐ 1 paciente embarazada (grupo placebo).

☐ 2 Abandonos pertenecientes al grupo control (por lo que fueron excluidos):

- ☐ 2 no pudieron venir a revisión a las 24 horas.

Por lo que el tamaño de **n** fue finalmente mayor, un total de 82 pacientes.

El análisis de los datos se llevó a cabo en nuestro departamento con ayuda de un estadístico privado.



Los parámetros clínicos y biológicos a evaluar fueron:

- Dificultad quirúrgica.
- Tiempo de la intervención.
- Tiempo de la ostectomía.
- Apertura bucal.
- Mediciones de inflamación facial.
- Mediadores inflamatorios IL-6 y TNF- α (n=19).
- Medición del dolor. Escala visual analógica.
- Aparición de complicaciones o efectos adversos.

V.2.2-VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variables principales a evaluar en el estudio:

Se valoró el estado clínico de los tejidos blandos y mediadores inflamatorios:

- Inflamación (criterios modificados de Amin y Laskin 1983).
- Apertura bucal, presencia o no de trismo.
- Dolor (escala visual analógica).
- Mediadores inflamatorios: IL- 6, TNF- α (solo en el estudio piloto n=19).

Variables secundarias a observar:

- Edad.
- Sexo.
- Índice de dificultad quirúrgica según Cáceres-Madroño E. et al. en 1998.
- Tiempo de la intervención.
- Tiempo de la ostectomía.
- Complicaciones (dehiscencia de la sutura, infección, exudado purulento).
- Toma de analgésicos adicionales.
- Posibles efectos adversos del AH.
- Posibles variables de confusión.



V.2.3- CRONOGRAMA Y PERIODO DE OBSERVACIÓN:

El reclutamiento de los pacientes y la realización del estudio clínico se hicieron durante los periodos académicos del 2016/2017 y los momentos de observación de los mismos se hicieron siguiendo la siguiente cronología:

Día 0: día de la intervención quirúrgica. Mediciones pre y postquirúrgicas.

Día 1: 24 horas tras la intervención. Mediciones postquirúrgicas.

Día 7: retirada de puntos. Mediciones postquirúrgicas.

Los datos clínicos fueron recogidos por un observador cegado a la asignación y al tratamiento de los pacientes.

V.2.4- FASE PRECLÍNICA Y RECOGIDA DE DATOS:

Se registran los siguientes datos de cada paciente de manera sistemática en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología, previo a la intervención quirúrgica, junto con un consentimiento informado específico para intervenciones quirúrgicas:

- Número de historia del paciente.
- Datos de filiación.
- Edad.
- Sexo.
- Historia médica general y local.
- Tratamiento farmacológico.
- Alergias conocidas a medicamentos, alimentos, etc.
- Antecedentes familiares.
- Datos exploratorios.
- Hábitos tóxicos y consumo de tabaco y/o drogas.

Tras la realización de la historia clínica y la exploración de los pacientes, se les entregó la hoja de información al paciente y el consentimiento informado a los pacientes



que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, y que desearon participar libremente en el estudio.

En este caso se procedió a la recogida de los **datos relevantes para el estudio previos a la intervención quirúrgica (ANEXO 2):**

- Código del estudio del paciente.
- Molar a intervenir.
- Razón de la extracción.
- Índice de dificultad quirúrgica (IDQ). Cáceres-Madroño E. et al. 1998.
- Apertura bucal.
- Mediciones de inflamación de Amin y Laskin 1983 modificado.
- Mediadores inflamatorios IL-6, TNF- α .
- Fotografías intraorales y faciales (frontal y lateral).

Y, una vez realizada la intervención quirúrgica, se procedió a la recogida de los siguientes datos relevantes para el estudio (**ANEXO 2 y 3**):

- Tiempo quirúrgico, tiempo de ostectomía y sutura.
- Incidencias durante la cirugía.
- Mediciones de inflamación de Amin y Laskin 1983 modificado.
- Mediadores inflamatorios IL-6, TNF- α (solo en estudio piloto).
- Fotografías intraorales y faciales (frontal y lateral).
- Registros de complicaciones y posibles efectos adversos.
- Medición del dolor. Escala visual analógica (EVA).
- Toma de analgésicos adicionales.
- Bajas y salidas del estudio.

Esto se realizó justo después de la intervención, a las 24 horas y a los 7 días.



V.2.5- DESCRIPCIÓN DE LA FASE CLÍNICA Y APLICACIÓN DEL PRODUCTO:

Protocolo quirúrgico:

Las intervenciones están previamente protocolizadas y se realizaron por un único cirujano bucal según el protocolo habitual seguido en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la UCM:

- Anestesia loco-regional con aguja larga de 38 mm y bisel corto mediante técnica directa se anestesia localmente con bloqueo troncal los nervios dentario inferior y lingual, usando un carpule (1,8ml) de articaína al 4% con adrenalina 1:100.000, y con medio carpule aproximadamente para infiltrar el fondo del vestíbulo el nervio bucal.
- Incisión festoneada lineal de Maurel 1959 (incisión festoneada intrasurcular desde mesial del primer molar inferior hasta distal del segundo molar inferior e incisión de descarga apoyada en la rama mandibular hacia vestibular evitando descargas verticales).
- Colgajo a espesor total (mucoperióstico).
- Ostectomía con pieza de mano fresas redonda de carburo de tungsteno del número 6-8.
- Luxación con botador recto y/o Winter.
- Extracción del molar.
- Legrado de la herida y eliminación del saco pericoronario.
- Regularización ósea con cucharilla de legar o fresa redonda para evitar bordes cortantes.
- Lavado de la herida con suero fisiológico.
- Reposición del colgajo, sutura con seda de 4 ceros con puntos simples (distal y mesial del segundo molar, y colchonero modificado para la descarga de la rama ascendente).
- En el grupo estudio se aplicó el AH después de la sutura y durante los siguientes 7 días 4 veces al día por parte de los pacientes; y en el grupo control, se aplicó el placebo del mismo modo. Los pacientes no supieron en ningún momento que producto se estaba aplicando en cada caso.

FASE QUIRÚRGICA

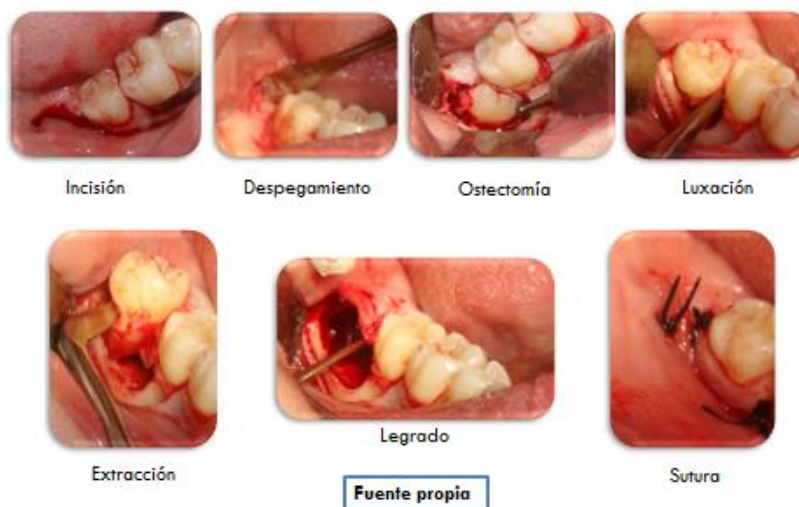


Figura 7. Fase quirúrgica

Tratamiento postoperatorio:

Se utilizaron los siguientes fármacos para ambas intervenciones, estos se usan de manera habitual en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad Complutense de Madrid;

- Amoxicilina 750 mg 1 cada 8 horas durante 7 días.
- Diclofenaco sódico 50 mg 1 cada 12 horas durante 5 días.
- Metamizol 575 mg 1 cada 8 horas, a demanda del paciente, solo si hay dolor.
- Omeprazol 20mg 1 cada 24 horas, como protector gástrico.

Al grupo estudio además se le prescribe aplicación de ácido hialurónico en gel 2 ml 4 veces al día durante 7 días, media hora antes del desayuno, a media mañana, media hora antes de la comida y después de la cena; después del cepillado justo antes de dormir.



En el grupo control: se le prescribe 2 ml de gel de hidrocarboxilo 4 veces al día durante 7 días, de igual modo que el grupo estudio.



Figura 8. Botes con productos marcados con las letras A y B pertenecientes al AH y al placebo (muestras cegadas).

Sistemática de aplicación del producto:

En todas las intervenciones se les dio las mismas normas de aplicación del producto y se les instruyó cómo hacerlo sin cambiar sus técnicas de higiene.

1. Higiene oral cuidadosa con cepillo de cerdas suaves en la zona de la intervención tres/cuatro veces al día.
2. Secar la zona, con una gasa.
3. Aplicar el gel con la ayuda del aplicador sobre una torunda de algodón o sobre el dedo con las manos limpias y masajear la zona quirúrgica de manera cuidadosa tanto por vestibular como por lingual.
4. Extender la cantidad necesaria de gel sobre la lesión.
5. En caso de lesiones muy extensas asegúrese de cubrir toda la superficie.
6. Repetir la aplicación 4 veces al día durante una semana.
7. Se aconseja no comer ni beber al menos durante 30 minutos después de su aplicación.



Normas postoperatorias del procedimiento quirúrgico:

1. Compresión con gasa durante una hora tras la intervención.
2. No enjuagarse ni escupir las primeras 24-48 horas.
3. Dieta blanda y fría las primeras 48 horas.
4. Hielo local de manera intermitente; quitar y poner cada 20 minutos las primeras dos horas.
5. Dormir recostado la noche de la intervención.
6. No realizar ejercicio físico, no exponerse al sol, no fumar, ni beber alcohol los primeros días.
7. Normas de higiene, enjuagues con suero fisiológico y cepillado suave en la zona de la intervención.

V.2.6-SEGUIMIENTO Y MEDICIONES DE LAS DIFERENTES VARIABLES:

Se realizaron mediciones de manera secuenciada a los pacientes por un mismo investigador para valorar la cicatrización de los tejidos blandos, el grado de inflamación, la apertura bucal, la aparición de complicaciones o efectos adversos en los pacientes, las posibles salidas y bajas del estudio. También se recogieron los datos de valoración del dolor, toma de analgésicos adicionales y satisfacción de los pacientes.

Como ya hemos mencionado, finalmente se excluyeron 12 pacientes; 7 del grupo placebo y 5 del grupo AH:

- 3 tomaron medicación no prescrita en el estudio (2 tomaron paracetamol y 1 ibuprofeno en vez de diclofenaco (grupo placebo).
- 2 se enjuagaron con clorhexidina (grupo AH).
- 3 con agua con sal (2 grupo AH y uno placebo).
- 2 no pudieron venir a revisión a las 24 horas (grupo placebo).
- 1 paciente embarazada (grupo placebo).
- 1 por boxear y golpearse en la cara (grupo AH).



Por lo tanto, hubo 9 pacientes excluidos por no realizar el procedimiento correctamente y 3 pacientes que salieron del estudio, dos por no poder acudir al centro y una por quedar embarazada. Por lo que el estudio finalmente tuvo un tamaño muestral final de 82 pacientes, 42 en el grupo experimental y 40 en el grupo control.

En todos los pacientes se recogieron los datos de las siguientes variables principales:

- Mediciones de inflamación de Amin y Laskin 1983 modificada.
- Apertura bucal.
- Mediadores Inflamatorios (estudio piloto).
- Medición del dolor. Escala visual analógica.

Medidas del grado de inflamación. Técnica de AMIN y LASKIN 1983:

Las mediciones se realizaron usando una cinta métrica flexible entre dos puntos de tejido blando, en tres planos del rostro del paciente sin realizar presión. Se tomaron las siguientes mediciones descritas por Amin y Laskin en 1983 modificadas:

- Distancia en milímetros desde el ángulo externo palpebral hasta el ángulo goníaco del lado intervenido, a la que denominamos medición GO.
- Distancia en milímetros desde el borde inferior del trago hasta el ángulo externo de la comisura bucal. A esta distancia la denominamos TC.
- Distancia en milímetros desde el borde inferior del trago hasta un punto medio de la sínfisis mentoniana; el punto pogonión del tejido blando, y la denominamos medición TP.

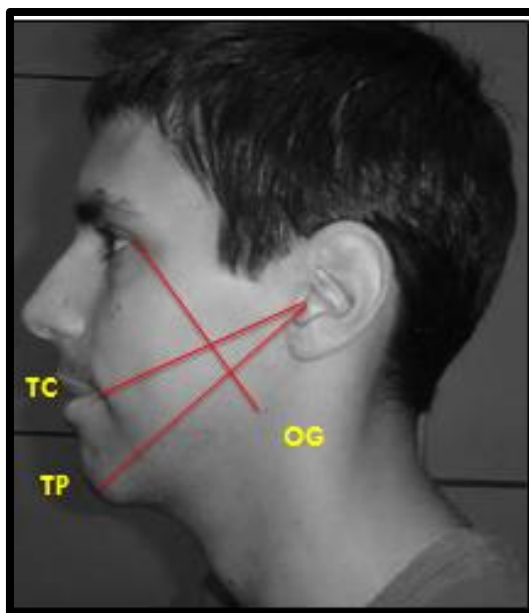


Figura 9. Fotografía con medidas de Amin y Laskin en 1983(fuente propia).

Una vez realizada cada medida, se anota la medición en milímetros en el **ANEXO 2**.

Estas medidas se realizan en las siguientes revisiones:

- En el momento anterior a la cirugía (durante la espera del efecto anestésico); se denomina *Momento 1*.
- A las 24 horas de la intervención; se denomina *Momento 2*.
- A los 7 días de la intervención, coincidiendo con la retirada de los puntos de su sutura; se denomina *Momento 3*.

Medidas para la valoración del trismo:

Se empleó un calibre, el cual nos mide la distancia interincisal, estando el paciente en máxima apertura. Obtenida esta distancia, se lleva éste a una regla milimetrada, anotándose los milímetros de apertura bucal (AP) (**ANEXO 2**).

Esta medida de máxima apertura bucal en milímetros se realiza en los siguientes tiempos:

- Apertura bucal antes de la intervención (antes de la técnica de anestesia); se denomina *Momento 1*.
- A las 24 horas de la intervención; y se denomina *Momento 2*.
- A los 7 días de la intervención, coincidiendo con la retirada de los puntos de su sutura; se denomina *Momento 3*.

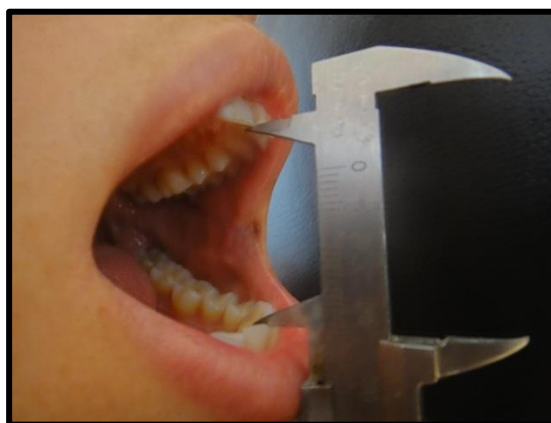


Figura 10. Fotografía de medición de apertura bucal (fuente propia).

Mediadores Inflamatorios (solo en estudio piloto):

- Se midieron los siguientes mediadores inflamatorios presentes en el fluido crevicular: IL-6 y TNF- α .

El protocolo de toma de muestras fue el siguiente:

Las muestras se tomaron en el surco distal del segundo molar inferior del lado intervenido en tres fases (los tres momentos):

- En el momento anterior de la cirugía, antes de la anestesia local.
- A las 24 horas de la cirugía.
- A los 7 días de la cirugía.



El procedimiento se realizó, primero aspirando la zona y aislando con rollitos de algodón, posteriormente se vuelve a secar con el sistema de aspiración y jeringa multifunción agua-aire la saliva de la zona de recogida de muestra para evitar contaminación con saliva, sangre o placa bacteriana. El secado será suave desde el fondo del vestíbulo hacia cortical, con precaución de no resecar la zona.

Tras el aislamiento, mediante tiras de Periopaper®, se procede a la toma de la muestra en distal del segundo molar inferior. Se introduce 1-2 milímetros en el surco gingival, durante unos 30 segundos y siempre en la misma localización.

Se cuantifica el volumen del fluido crevicular mediante el PERIOTRON® previamente calibrado diariamente que mide la cantidad de fluido basado en la cantidad de papel humedecido (microlitros). Se registraron los valores en el **ANEXO 2**.



Figura 11. Periotron con punta de papel marcando el valor.

Se procede a su almacenamiento en pocillos de plástico en seco, conservados en hielo seco, hasta su congelación a -80°C para su posterior procesamiento mediante la técnica de ELISA ("sandwich" inmunoensayo enzimático) (figura 12).

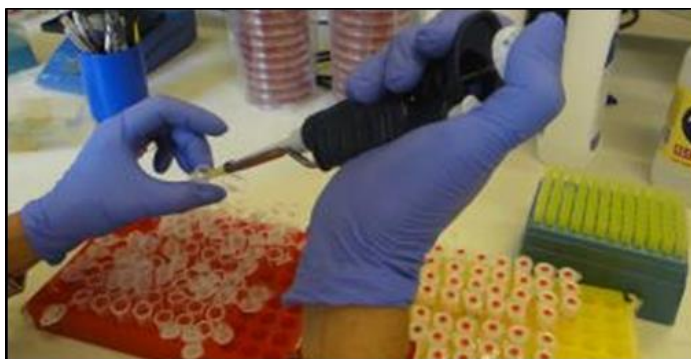


Figura 12. Procesamiento de las muestras con técnica ELISA (fuente propia).

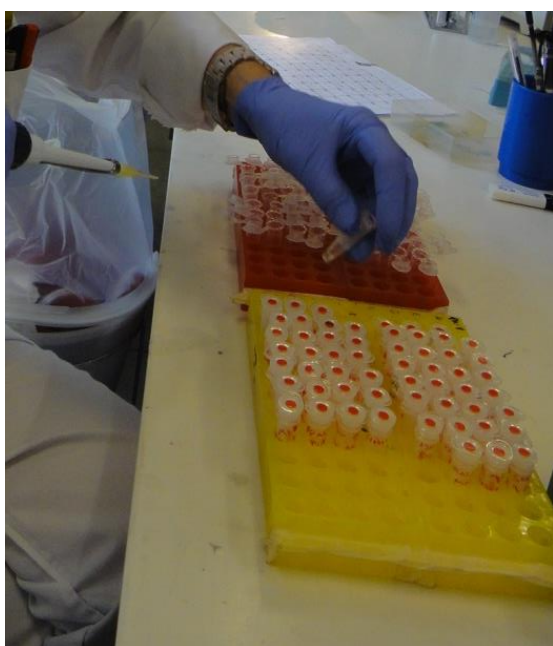


Figura 13. Soporte con muestras.
(fuente propia).



Figura 14. Centrifugadora con muestras

La variable dolor se mide siguiendo una escala visual analógica (EVA):

Todos los pacientes recibieron un cuadernillo con la hoja de información del estudio, copia del consentimiento informado, Declaración de Helsinki, normas de higiene y de aplicación del producto, normas postquirúrgicas, indicaciones para rellenar el cuadernillo, las hojas con las preguntas de interés (toma de analgésicos adicionales, efectos adversos, cumplimiento de aplicación del producto...) y con la escala visual analógica.



El paciente marcó con una línea perpendicular, el nivel de dolor que percibe durante la semana de tratamiento en la siguiente Escala Visual Analógica (EVA) que fue representada gráficamente por una tabla con valores de 0 a 10 cm, que representaron la intensidad de dolor en orden ascendente. Siendo la casilla inferior 0 cm o ausencia de dolor y la casilla superior 10 cm, el máximo dolor.

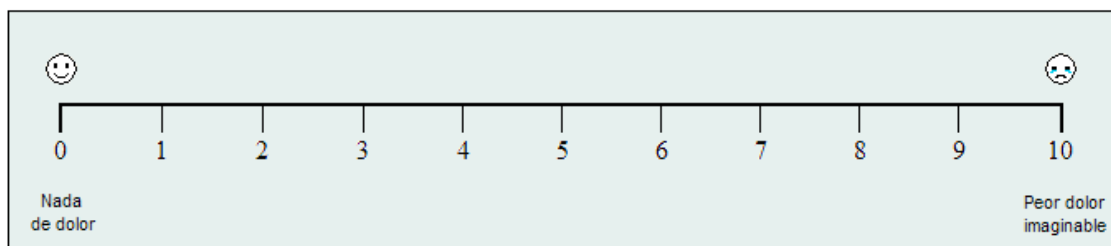


Figura 15. Escala visual analógica.

Estos datos se recogen durante los primeros dos días, a las 6h, 12h, 24h y a las 48h. Y de manera diaria, durante los siguientes cinco días, mediante las hojas de recogidas de datos que se le proporcionan al paciente (**ANEXO 3**).

Además, se les realiza una pequeña encuesta con una pregunta sencilla, en las que se pretende valorar la tolerabilidad de los pacientes al producto, así como su opinión frente a su modo de aplicación;

- Pensando en la aplicación del producto esta semana pasada, como le resultó su forma de aplicación:
(Por favor, marque **una** casilla)

Fácil de aplicar

☐

Difícil de aplicar

☐

Aplicación agradable
y sin dolor

☐

Desagradable
e irritante al uso

☐



V.2.7- METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Objetivo principal: contrastar en función de los datos si existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo evaluado en función de distintas variables medidoras de la inflamación, trismo y dolor.

Objetivos secundarios:

- ✓ Contrastar si existen diferencias estadísticamente significativas en la inflamación en los distintos momentos en que ha sido evaluada.
- ✓ Evaluar la evolución temporal del dolor y la posible influencia de la toma de analgésicos.
- ✓ Contrastar si existen diferencias estadísticamente significativas en la inflamación en función de las distintas medidas quirúrgicas (índice de dificultad quirúrgica, tiempo total de la cirugía y tiempo de osteotomía). Y también, si existen estas diferencias para el dolor.
- ✓ Valorar si existen correlaciones entre el dolor y la inflamación, así como entre los mediadores inflamatorios químicos IL6 y TNF- α , y las diferentes medidas de dolor e inflamación en los diferentes momentos 2 y 3 de recogida de datos (solo en estudio piloto).

Procedimiento y técnicas a utilizar:

Tamaño de muestra:

Disponemos de un tamaño de muestra de **n=82** pacientes, en la que 42 de ellos reciben el tratamiento y 40 son tratados con placebo.



Variables a estudio:

➤ Variable principal:

Aunque la variable principal será “Tratamiento con ácido hialurónico”, por la naturaleza de nuestros datos, consideraremos como variables principales las siguientes:

Medidores de Inflamación

<i>Faciales</i>	<i>Químicas (estudio piloto)</i>
GO, TC, TP Y TRISMO	IL-6 TNF- α

Figura 16. Variables principales: GO (Distancia canto del ojo- Gonión)

TC (Distancia trago- comisura)

TP (Distancia Trago- Pogonión)

➤ Variables Secundarias:

Momentos Temporales	Días: 0, 1 y 7
Variables Quirúrgicas	Dqx: Índice de Dificultad Quirúrgica
	Tqx: Tiempo quirúrgico
	Ostectomía
Dolor	Momento: 9 instantes
	Analgésicos

Figura 17. Variables secundarias: Momentos temporales

Variables quirúrgicas



Procedimiento:

- Codificación, estudio y preparación de la base de datos.
- Estudio descriptivo.
- Análisis de las hipótesis y premisas de interés mediante contrastes de hipótesis.

Test estadísticos utilizados: estudio descriptivo-exploratorio de las variables a estudio.

Primeramente, se realizó un estudio en profundidad de los datos, viendo si cumplían hipótesis importantes, observando su comportamiento, así como adecuándolos y simplificándolos para poder trabajar de forma cómoda y rigurosa.

Se aplicaron distintas técnicas estadísticas como, contrastes de hipótesis para pruebas de normalidad o pruebas de homogeneidad de varianzas cuando fue necesario.

También se expusieron distintas medidas de interés, como pueden ser medias o varianzas de las distintas muestras; a través de tablas que nos presentan los valores descriptivos de las distintas variables. Por otro lado, se muestra de forma gráfica el comportamiento de los datos.

Por la naturaleza de los datos se realizaron las distintas pruebas conforme fuimos realizando los distintos contrastes de la hipótesis.

El análisis estadístico del estudio se realizó mediante el programa SPSS versión IBM SPSS Statistics 21.0®. Los datos se probaron inicialmente para su distribución normal utilizando la prueba de Shapiro-Wilk para las variables inflamatorias y dolor, y para las variables quirúrgicas y la toma de analgésicos se utilizó Kolmogorov-Smirnova, en la mayoría de los casos la muestra no se comportó de forma normal. Las estadísticas descriptivas se calcularon para todas las variables. La prueba de Friedman se utilizó para la variable inflamación en los diferentes momentos de medición.



La U de Mann-Whitney y la W de Wilcoxon; se usaron para evaluar las diferencias entre los grupos de AH y control para la variable dolor (EVA) e inflamación (GO, TC, TP, AP). La Rho de Spearman y la Tau_b de Kendall (mediadores inflamatorios) se utilizaron para valorar las diferentes correlaciones que podrían existir entre las diferentes variables en los diferentes momentos de medición. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ reflejaba la significación estadística con un intervalo de confianza del 95%.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

VI. RESULTADOS



VI. 1. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO PILOTO:

VI 1.1 DESCRIPTIVOS PARA VARIABLES SOCIOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS

En las siguientes tablas (1-9) y figuras (18-22), mostraremos los descriptivos para las variables cuantitativas sociológicas y quirúrgicas y valoraremos si existe o no homogeneidad entre los grupos tratamiento y placebo, indicando que disponemos de:

- La muestra tiene un total de 7 hombres y 12 mujeres (figura 18), en el grupo tratamiento con “Ácido Hialurónico” se reparte en 4 hombres y 6 mujeres y en el grupo placebo en 3 hombres y 6 mujeres (figura 19).



Figura 18. Distribución muestral por sexos.

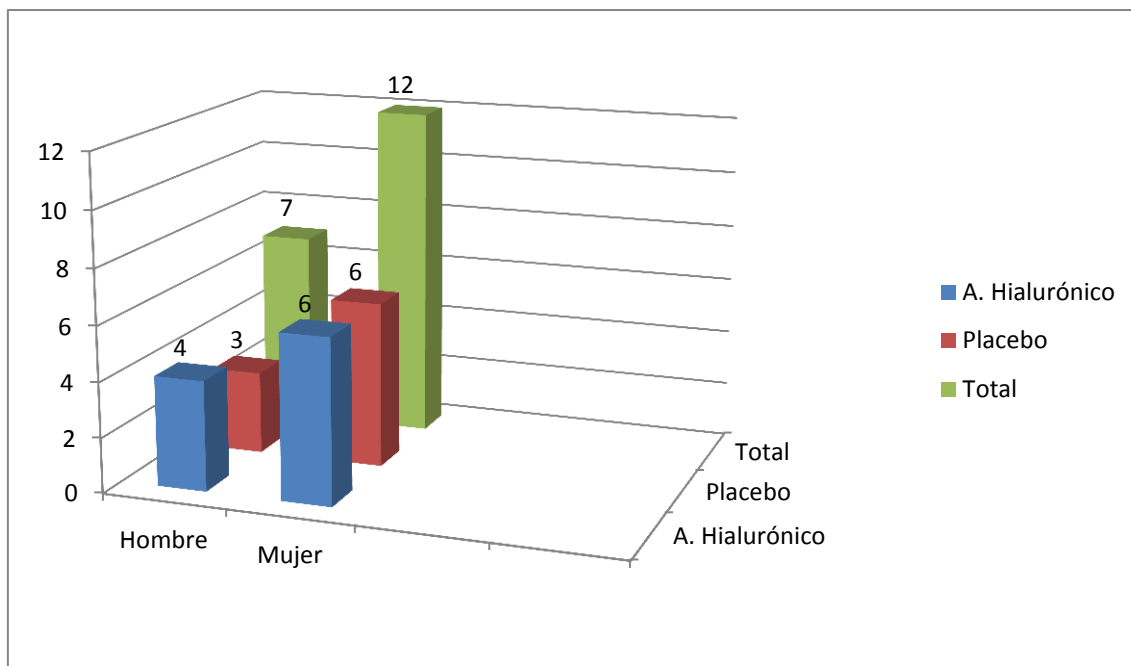


Figura 19. Distribución de sexos por grupos.

- Con respecto al molar a intervenir, se repartió en 10 Molar 48 y 9 Molar 38 (figura 6). De los cuales se distribuyó al 50% en el grupo tratamiento con ácido hialurónico. Y 4 molares 38 y 5 molares 48 en el grupo placebo (figura 20).

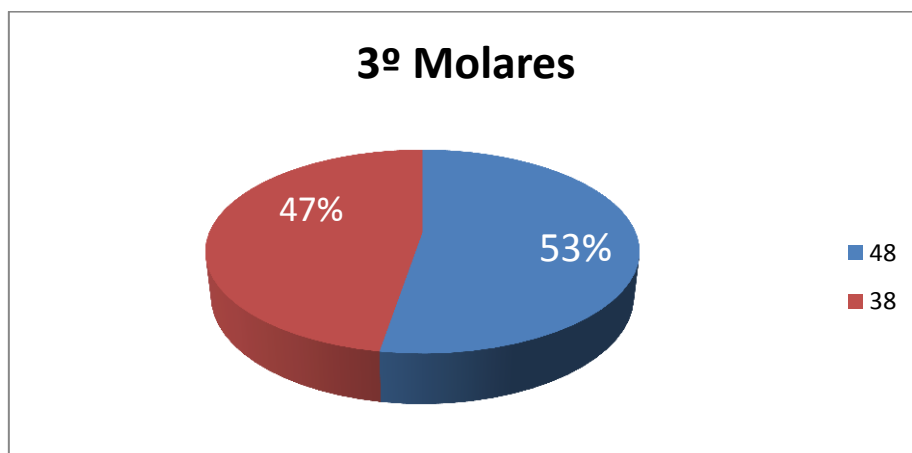


Figura 20. Molar a intervenir total de la muestra.

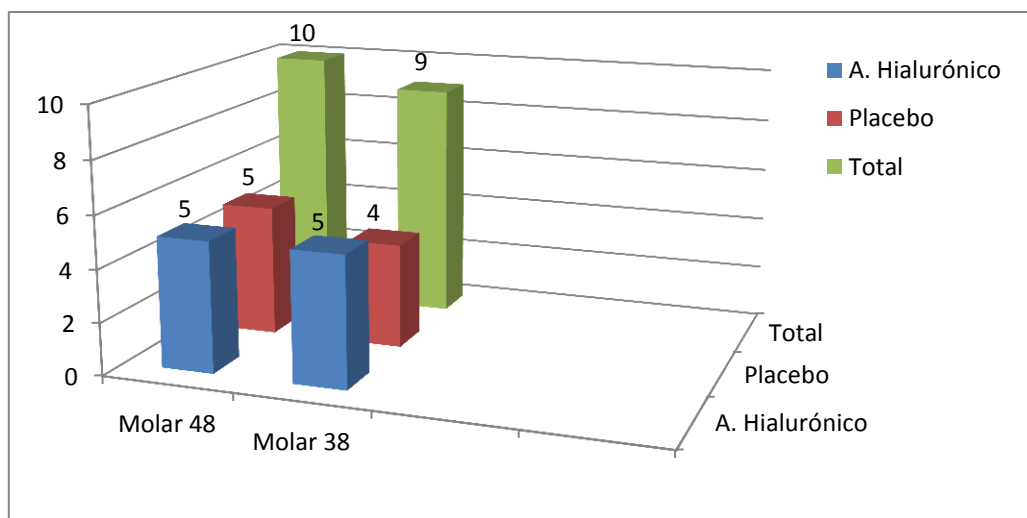


Figura 21. Molar a intervenir por grupos.

- La edad media del total de la muestra fue 23,7 años; la edad media del grupo AH fue 22,6 años y del grupo placebo 24,8 años (figura 22 y tabla 1).

Tabla 1: Descriptivos para la edad.

Descriptivos		
EDAD	Placebo	Tratamiento
Media	24,8889	22,6000
Intervalo de confianza para la media al 95%		
Límite inferior	19,8127	20,5711
Límite superior	29,9651	24,6289
Media recortada al 5%	24,5988	22,4444
Mediana	26,0000	22,5000
Varianza	43,611	8,044
Desv. típ.	6,60387	2,83627
Mínimo	18,00	19,00
Máximo	37,00	29,00
Rango	19,00	10,00
Amplitud intercuartil	11,00	2,75
Asimetría	,506	1,239
Curtosis	-,464	2,196

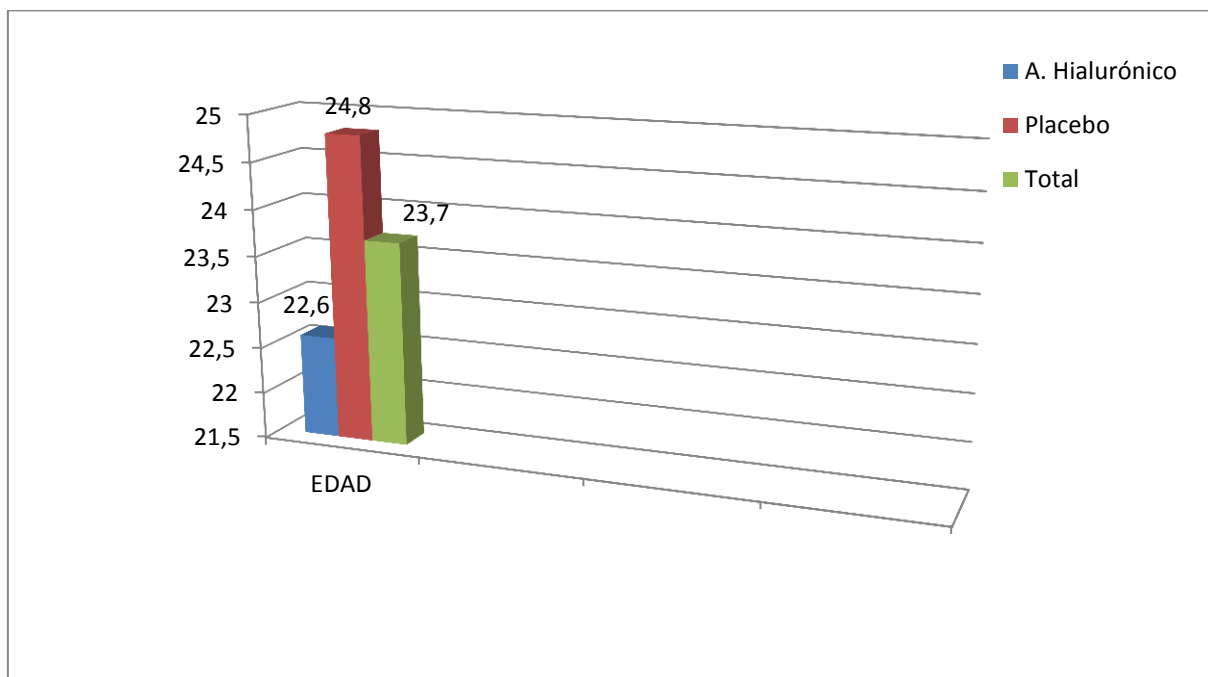


Figura 22. Distribución por edad.

Tabla 2: Pruebas de normalidad para la edad.

Pruebas de normalidad							
Ácido Hialurónico		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0	,185	9	,200*	,888	9	,188
	1	,244	10	,094	,905	10	,251

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

De lo que podemos observar que la edad se comporta de forma normal (tabla 2).



Pruebas de homogeneidad para variables cuantitativas:

Las variables a estudiar son: edad, índice de dificultad quirúrgica (D_{qx}), tiempo quirúrgico (T_{qx}) y tiempo de ostectomía:

Tabla 3: Descriptivos de edad, índice de dificultad quirúrgica, tiempo quirúrgico y tiempo de ostectomía.

Descriptivos					
		Edad	D_{qx}	T_{qx}	Ostectomía
Media		23,6842	10,05	19,2179	1,848947
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	21,2847	9,42	16,8440	1,352826
	Límite superior	26,0837	10,68	21,5918	2,345069
Media recortada al 5%		23,2602	10,00	19,3132	1,842164
Mediana		23,0000	10,00	20,0000	2,010000
Varianza		24,784	1,719	24,258	1,060
Desv. típ.		4,97832	1,311	4,92528	1,0293304
Mínimo		18,00	8	10,32	,3200
Máximo		37,00	13	26,40	3,5000
Rango		19,00	5	16,08	3,1800
Amplitud intercuartil		8,00	2	7,84	1,4600
Asimetría		1,077	1,050	-,131	,028
Curtosis		1,250	1,112	-1,155	-1,011

A partir de las distribuciones por grupos de las variables D_{qx} , T_{qx} y Ostectomía, plantearemos distintos contrastes para valorar la naturaleza de los datos, su distribución en los diferentes grupos y comprobar las hipótesis de trabajo.



Tabla 4. Prueba de Levene para la igualdad de varianzas de las variables índice de dificultad quirúrgica, tiempo quirúrgico y tiempo de ostectomía.

Prueba de muestras independientes								
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
Dqx	Se han asumido varianzas iguales	8,493	,010	1,001	17	,331	2,28889	2,28729
	No se han asumido varianzas iguales			,963	10,617	,357	2,28889	2,37700
Tqx	Se han asumido varianzas iguales	5,558	,031	-,201	17	,843	-,46678	2,32587
	No se han asumido varianzas iguales			-,206	15,366	,840	-,46678	2,27106
Ostectomía	Se han asumido varianzas iguales	4,414	,051	,836	17	,415	,3988889	,4769429
	No se han asumido varianzas iguales			,854	15,851	,406	,3988889	,4671196

A partir de los resultados obtenidos en la tabla 4 solo podemos concluir que no existen diferencias entre medias por grupos para el tiempo de ostectomía, ya que si las varianzas no se comportan de igual forma en ambas muestras es aconsejable aplicar test no paramétricos. Aunque también proporcionamos el contraste de la prueba T para varianzas distintas, en el cual no se encuentran diferencias por grupos entre medias para el índice de dificultad quirúrgica, el tiempo quirúrgico y el tiempo de ostectomía. A partir de la tabla 5 con las pruebas no paramétricas, concluimos que las medias de todas las variables a estudio se distribuyen de igual forma en los dos grupos.



Tabla 5: Contrastes para índice de dificultad quirúrgica, tiempo quirúrgico y edad.

Estadísticos de contraste ^b			
	Dqx	T qx	Edad
U de Mann-Whitney	41,500	43,000	40,000
W de Wilcoxon	96,500	88,000	95,000
Z	-,299	-,163	-,411
Sig. asintót. (bilateral)	,765	,870	,681
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,780 ^a	,905 ^a	,720 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.

Pruebas de homogeneidad para sexo y lado de la intervención:

Tabla 6: Reparto por sexo y porcentaje.

Tabla de contingencia sexo * Tratamiento sexo					
			Tratamiento sexo		Total
			,00	1,00	
sexo	,00	Recuento	6	6	12
		% dentro de Tratamiento sexo	66,7%	60,0%	63,2%
	1,00	Recuento	3	4	7
		% dentro de Tratamiento sexo	33,3%	40,0%	36,8%
Total	Recuento		9	10	19
	% dentro de Tratamiento sexo		100,0%	100,0%	100,0%

En la tabla 6 observamos los repartos de muestra por grupos, tanto en porcentaje como en total.



En la tabla 7 comprobaremos mediante el test chi-cuadrado si este reparto de muestra es homogéneo.

Tabla 7: Pruebas de homogeneidad para sexo.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,090 ^a	1	,764	1,000	,570
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,091	1	,763		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,086	1	,770		
N de casos válidos	19				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,32.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Observamos que no existen diferencias significativas entre las proporciones de casos para los distintos sexos en el tratamiento y placebo. Por lo que podemos afirmar que el reparto es homogéneo.

Realizamos el mismo contraste para el caso de la intervención por grupos donde obtenemos las mismas conclusiones, por lo tanto el reparto de muestra es homogéneo. Esto lo deducimos a partir de las tablas 8 y 9.



Tabla 8: Reparto de intervención y porcentaje.

Tabla de contingencia molar * Tratamiento molar					
			Tratamiento molar		Total
			,00	1,00	
molar	38,00	Recuento	4	5	9
		% dentro de	44,4%	50,0%	47,4%
		Tratamiento_molar			
	48,00	Recuento	5	5	10
		% dentro de	55,6%	50,0%	52,6%
		Tratamiento_molar			
Total		Recuento	9	10	19
		% dentro de	100,0%	100,0%	100,0%
		Tratamiento_molar			

Tabla 9: Pruebas de homogeneidad para el lado de la intervención.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,059 ^a	1	,809		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,059	1	,809		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,586
Asociación lineal por lineal	,056	1	,814		
N de casos válidos	19				

VI. 1.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA: CONTRASTES

En esta parte del estudio se contrastará si los datos cumplen las hipótesis de partida, es decir, si efectivamente constatan lo que queremos demostrar.

Comenzaremos por lo que hemos denominado **objetivos secundarios**.



VI.1.2-1 MOMENTO TEMPORAL: DÍAS 0, 1 Y 7 DE TRATAMIENTO

Antes de comenzar con el contraste, mostraremos los descriptivos de las variables.

Comenzamos asumiendo la posible influencia del tratamiento en las distintas medidas de inflamación. Por ello, para evaluar la posible evolución temporal de la inflamación, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los dos grupos definidos por la variable principal, es decir, tratamiento y placebo.

Descriptivo-exploratorio

En las tablas 86, 87 y 88 de descriptivos por momentos (*ANEXO 4*) mostramos los distintos valores para las seis variables de referencia medidoras de la inflamación en los tres momentos (momento 1 que corresponde al día 0, momento 2 que corresponde al día 1 y momento 3 que corresponde al día 7) en que han sido medidas y divididas por pacientes con y sin tratamiento, así como el total.

A continuación citamos ciertas interpretaciones generales de interés:

1.- En primer lugar, se puede observar que los valores para las medias de los medidores de inflamación aumentan desde el día de la cirugía al día siguiente (24 horas), moderándose a los 7 días. Esto nos puede indicar la posibilidad de encontrar diferencias entre estos momentos para determinados medidores de la inflamación, algo que testaremos más adelante.

2.- En segundo lugar, indicar las grandes diferencias para los niveles de IL-6 para las medias de cada uno de los momentos, algo que nos puede llevar a pensar que existirán diferencias entre los mismos, aunque no podemos precipitarnos, ya que si observamos la variabilidad y rangos de esta variable observaremos que estas grandes diferencias se deben a la influencia de ciertos valores atípicos.



Momento	IL-6	Paciente	Momento	TNF ALFA	Paciente
2	562,4947	4	1	21,3566	4
2	188,9200	7	1	10,4081	9
2	183,3322	8	2	11,2780	6
2	237,7977	10	3	11,6815	8
2	87,6155	19			
3	207,8551	16			

Figura 23. Valores atípicos.

Estos valores han sido revisados por poder proceder de errores de medición o transcripción, y poder excluirlos o modificarlos, aunque en el resto del estudio serán incluidos. La explicación de estos valores tan altos, en especial de IL-6 podría deberse a que en dichos pacientes las tiras de Periopaper® presentaban gran cantidad de sangre (pacientes 4, 7, 8 y 10, 19) y no solo líquido crevicular; otra explicación podría ser la sobreinfección que sufrieron los pacientes 19 y 16. Aunque solo son hipótesis y debe estudiarse más a fondo al continuar con el estudio, puesto que al consultar en la bibliografía; estos valores pueden deberse a un mayor trauma quirúrgico, o a infección previa a la cirugía. No encontramos explicación clara relacionada con el aumento de TNF-alfa en el paciente 9 y el paciente 6 presento una gran hiperplasia gingival en distal del segundo molar el día siguiente de la cirugía que podría justificar el aumento en TNF-alfa.

Antes de nada, testaremos la normalidad de las variables:

H_0 : *La muestra se comporta de forma normal.*

Realizaremos este contraste para cada medidor inflamatorio en cada momento tanto para pacientes con tratamiento como con placebo y de forma conjunta, los resultados obtenidos los resumimos en la tabla 10:



Tabla 10: Pruebas de normalidad para medidores inflamatorios.

Pruebas de normalidad (shapiro-Wilk)										
Momento		Total			Tratamiento			Placebo		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
GO	1	,935	19	,218	,873	10	,108	,899	9	,247
	2	,889	19	,031	,771	10	,006	,853	9	,079
	3	,976	19	,882	,928	10	,432	,970	9	,895
TC	1	,904	19	,058	,954	10	,715	,860	9	,096
	2	,842	19	,005	,938	10	,526	,824	9	,039
	3	,961	19	,596	,921	10	,362	,834	9	,049
TP	1	,827	19	,003	,944	10	,598	,875	9	,140
	2	,836	19	,004	,918	10	,337	,778	9	,012
	3	,856	19	,009	,897	10	,202	,884	9	,173
AP	1	,931	19	,182	,852	10	,062	,947	9	,662
	2	,900	19	,048	,880	10	,130	,867	9	,113
	3	,945	19	,328	,873	10	,109	,948	9	,669
TNF α	1	,747	19	,000	,751	10	,004	,836	9	,052
	2	,817	19	,002	,818	10	,024	,957	9	,768
	3	,685	19	,000	,827	10	,031	,639	9	,000
IL-6	1	,597	19	,000	,773	10	,007	,618	9	,000
	2	,621	19	,000	,587	10	,000	,767	9	,009
	3	,537	19	,000	,693	10	,001	,622	9	,000

Observamos que, aunque en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal, existen ciertos p-valores que superan el nivel de significación estándar de 0.05; en consecuencia, de forma general, no podremos aplicar test paramétricos para la mayoría de contrastes a realizar.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre los distintos momentos para cada medidor inflamatorio.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas, dividiendo los resultados por tratamiento (tablas 13-16), placebo (tablas 17 y 18) y de forma conjunta (tablas 11 y 12).



Contrastes para el total de la muestra

Tabla 11: Contrastes de los diferentes momentos de variables inflamatorias para el total muestral.

Pruebas no paramétricas: Test de Friedman					
GO		TC		TP	
Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste	
N	19	N	19	N	19
Chi-cuadrado	23,836	Chi-cuadrado	19,033	Chi-cuadrado	22,719
Gl	2	gl	2	gl	2
Sig. asintót.	,000	Sig. asintót.	,000	Sig. asintót.	,000
AP		TNF ALFA		IL-6	
Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste	
N	19	N	19	N	19
Chi-cuadrado	23,059	Chi-cuadrado	4,526	Chi-cuadrado	25,368
Gl	2	gl	2	gl	2
Sig. asintót.	,000	Sig. asintót.	,104	Sig. asintót.	,000

En la tabla 11 mostramos los resultados del test de Friedman. Observamos que para todos los medidores de inflamación (**excepto TNF- α**) existen diferencias significativas para los distintos momentos.

Tabla 12: Medias totales de medidores de inflamación con significación estadística para los diferentes momentos.

	GO	TC	TP	AP	IL-6
DÍA 0	10,453	11,337	15,079	4,926	1,176
DÍA 1	11,011	11,679	15,537	3,584	82,187
DÍA 7	10,563	11,389	15,089	4,195	25,003

Fijándonos en las medias totales para cada día podemos observar que, de forma general, la inflamación aumenta a las 24 horas, estabilizándose a los siete. No es este el caso de la apertura, que disminuye a las 24 horas y al 7 día aún permanece ligeramente disminuida (tabla 12).



Contrastes para el tratamiento

En la tabla 13 mostramos los resultados del test de **Friedman** (para muestras no normales) y en la tabla 14 **ANOVA** (para muestras normales). Observamos que, en el grupo de pacientes a los que se les administró el tratamiento, existen **diferencias estadísticamente significativas** para los medidores de inflamación **GO, AP, IL-6** entre los distintos momentos. Pero no se encuentran diferencias significativas para el resto de las medidas tomadas, pudiendo decir que para TC y TP apenas hay diferencias entre los distintos momentos en el grupo de tratamiento.

Tabla 13: Test de Friedman para GO, TNF- α y IL-6 entre los diferentes momentos en el grupo tratamiento.

Pruebas no paramétricas: Test de Friedman					
GO		TNF ALFA		IL-6	
Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste	
N	10	N	10	N	10
Chi-cuadrado	10,207	Chi-cuadrado	4,200	Chi-cuadrado	14,600
gl	2	Gl	2	gl	2
Sig. asintót.	,006	Sig. asintót.	,122	Sig. asintót.	,001

Tabla 14: ANOVA para TC, TP y AP en el grupo tratamiento entre los diferentes momentos.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
TC	Inter-grupos	,321	2	,160	,717	,497
	Intra-grupos	6,038	27	,224		
	Total	6,359	29			
TP	Inter-grupos	,355	2	,177	,753	,481
	Intra-grupos	6,360	27	,236		
	Total	6,715	29			
AP	Inter-grupos	5,245	2	2,622	4,304	,024
	Intra-grupos	16,449	27	,609		
	Total	21,694	29			



Tabla 15: Test Tukey de AP del grupo estudio para los diferentes momentos.

HSD de Tukey

Variable dependiente	(I) Momento	(J) Momento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
AP	1	2	1,0200000	,3490622	,018	,154529	1,885471
		3	,5900000	,3490622	,227	-,275471	1,455471

Realizamos el test post hoc de Tukey para la apertura que se comporta de forma normal y nos testea las diferencias entre grupos dos a dos; vemos que hay diferencias estadísticamente significativas para AP entre los diferentes momentos (tabla16).

Tabla 16: Medias con significación estadística, grupo estudio para los diferentes momentos de GO, IL-6 y AP.

	GO	IL-6	AP
DÍA 0	10,410	0,915	4,780
DÍA 1	10,800	95,736	3,760
DÍA 7	10,440	13,662	4,190

Fijándonos en las medias de GO y IL-6 del grupo estudio para cada día podemos observar que la inflamación es mayor a las 24 h, estabilizándose más claramente para GO a los 7. AP por el contrario disminuye a las 24 horas (día 1), y permanece aún disminuido a los 7 días (tabla 16).



Contrastes para el placebo

Tabla 17: Test de Friedman para variables de inflamación del grupo placebo por momentos.

Pruebas no paramétricas: Test de Friedman					
GO		TC		TP	
Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste	
N	9	N	9	N	9
Chi-cuadrado	13,688	Chi-cuadrado	12,400	Chi-cuadrado	18,000
gl	2	Gl	2	gl	2
Sig. asintót.	,001	Sig. asintót.	,002	Sig. asintót.	,000
AP		TNF ALFA		IL-6	
Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste		Estadísticos de contraste	
N	9	N	9	N	9
Chi-cuadrado	13,771	Chi-cuadrado	,889	Chi-cuadrado	10,889
gl	2	Gl	2	gl	2
Sig. asintót.	,001	Sig. asintót.	,641	Sig. asintót.	,004

Observamos que, en el grupo de pacientes a los que se les ha administrado el placebo, encontramos diferencias estadísticamente significativas para todos los medidores (excepto TNF- α) entre los distintos momentos.

Tabla 18: Medias con significación estadística grupo placebo para los diferentes momentos de GO, TC, TP, IL-6 y AP.

	GO	TC	TP	AP	IL-6
DÍA 0	10,500	11,344	15,278	5,089	1,466
DÍA 1	11,244	11,800	15,956	3,389	67,132
DÍA 7	10,700	11,400	15,211	4,200	37,604

Fijándonos en la tabla 17 de medias sobre placebo para cada día podemos observar que la inflamación es mayor en el segundo día, estabilizándose a los siete. A excepción de la apertura que disminuye y no se estabiliza, continuando disminuida al 7º día.



Resultados obtenidos

De este primer análisis, como cabía esperar, podemos determinar que en la mayoría de los casos el momento influye en las variables medidoras. Es decir que de forma general, existe una evolución temporal en la inflamación marcada por un aumento de los medidores inflamatorios al día siguiente de la cirugía, moderándose transcurrida una semana. Hecho contrario a la apertura que se reduce al día siguiente y aún permanece disminuida a los 7 días. Citar que esta diferencia es menos clara en el caso de pacientes a los que les ha sido suministrado el tratamiento con ácido hialurónico. Y que no existen diferencias para las medidas TC Y TP, en los diferentes momentos para estos pacientes.

VI.1.2.2- EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DOLOR: CONTRASTES

En esta parte del estudio correspondiente con el segundo objetivo secundario, mostraremos la evolución temporal del dolor. Trataremos de contrastar la posible incidencia de la toma de analgésicos en cuanto a los niveles de dolor.

Evolución temporal del dolor

Comenzaremos este análisis mostrando la evolución temporal del dolor en cada uno de los pacientes mediante dos gráficos (figuras 24 y 25). El primero muestra los pacientes que recibieron AH y el segundo, los correspondientes al placebo.

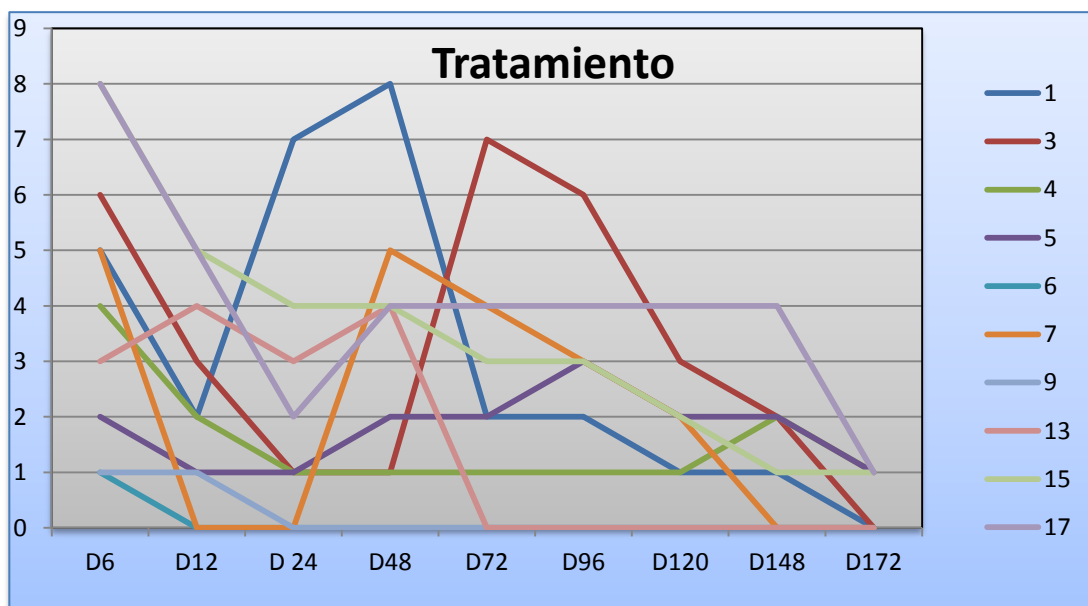


Figura 24. Evolución temporal del dolor grupo tratamiento.

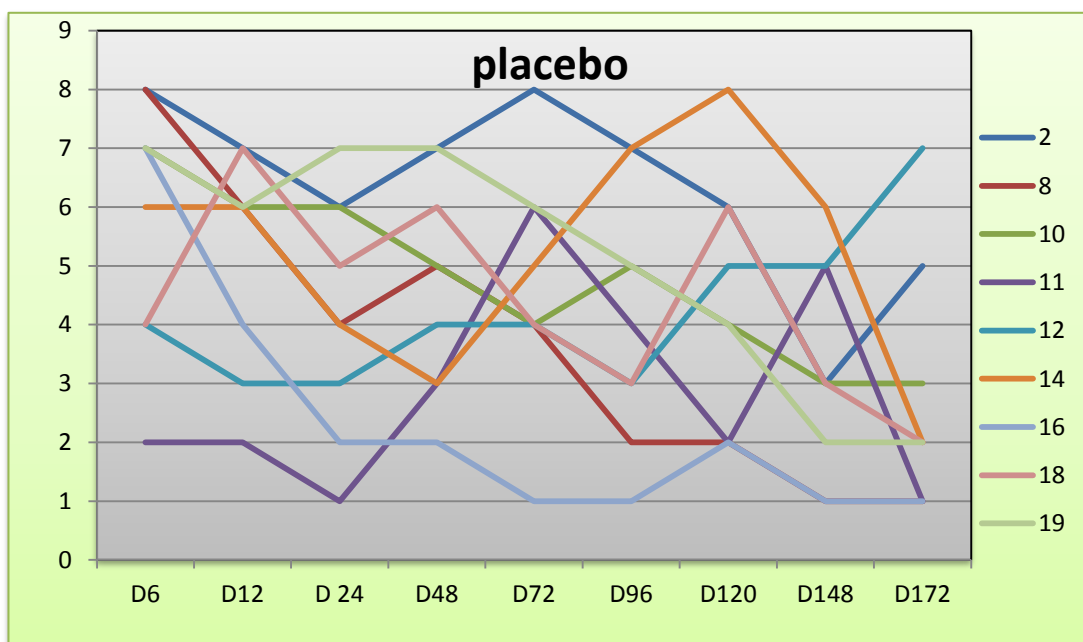


Figura 25. Evolución temporal del dolor grupo placebo.



En los gráficos anteriores vemos que, en el caso de los pacientes con tratamiento existe una mayor tendencia decreciente, y aunque no en todos es clara, es mayor que para el caso de los pacientes a los que se les suministró el placebo.

A partir de este análisis visual, podemos intuir que el dolor decrece de forma más clara para los pacientes con tratamiento que para los que se les suministró placebo.

Incidencia de los analgésicos

Para esta parte del estudio realizaremos la transformación de las variables medidoras del dolor en una única variable (media de todos los valores) ya que como medidor del número de analgésicos únicamente tenemos una variable que cuantifica el número total de analgésicos ingeridos.

En primer lugar, mostramos los descriptivos de las variables que utilizaremos en esta parte del estudio.

Tabla 19: Descriptivos dolor y analgésicos por grupos.

	Placebo		Tratamiento		Total	
	Dolor	Analgésicos	Dolor	Analgésicos	Dolor	Analgésicos
Media	4,333333	3,78	2,111111	2,10	3,163743	2,89
Intervalo de confianza para la media al 95%	3,386118	1,35	1,160989	,91	2,349136	1,66
Límite inferior	5,280549	6,20	3,061233	3,29	3,978350	4,13
Límite superior						
Media recortada al 5%	4,333333	3,70	2,117284	2,06	3,157245	2,72
Mediana	4,444444	2,00	1,944444	1,50	3,222222	2,00
Varianza	1,519	9,944	1,764	2,767	2,856	6,544
Desv. típ.	1,2322818	3,153	1,3281793	1,663	1,6901102	2,558
Mínimo	2,3333	0	,1111	0	,1111	0
Máximo	6,3333	9	4,0000	5	6,3333	9
Rango	4,0000	9	3,8889	5	6,2222	9
Amplitud intercuartil	1,8889	6	2,0556	3	2,6667	3
Asimetría	-,176	,600	-,216	,710	-,135	1,088
Curtosis	-,206	-1,179	-1,019	-,858	-,482	,395



Observamos que las medias tanto para el dolor como para la toma de analgésicos son mayores en el caso del placebo (tabla 19 y figura 26).

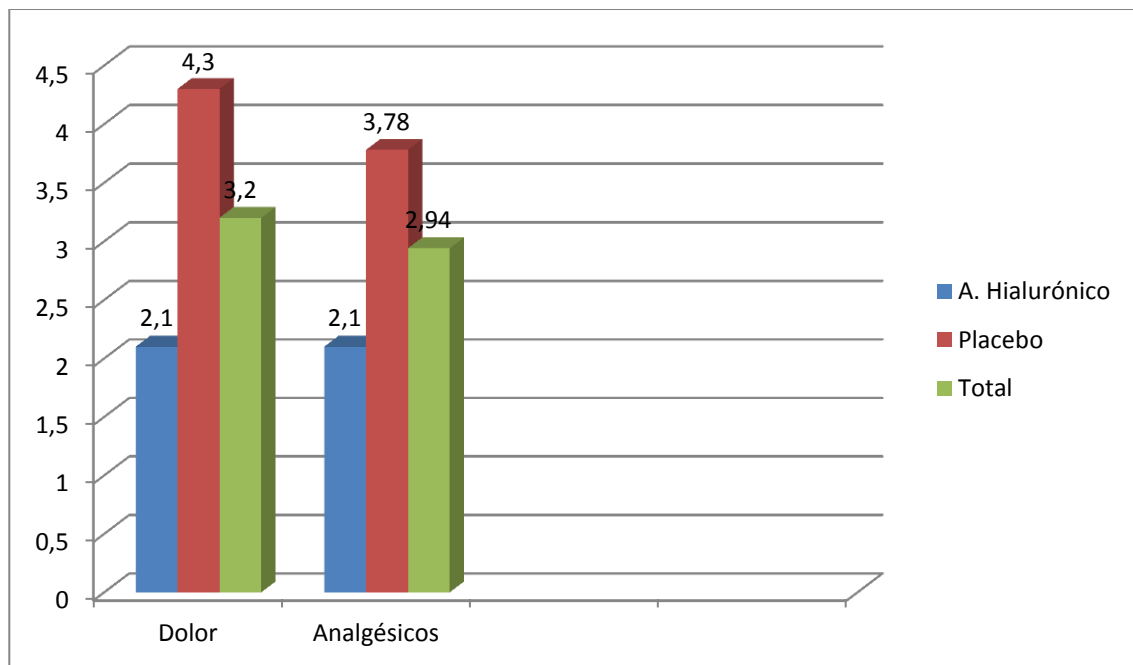


Figura 26. Medias de dolor y toma de analgésicos por grupos.

Continuamos testeando la normalidad de las variables:

H_0 : La muestra se comporta de forma normal.

Tabla 20: Pruebas de Normalidad para dolor y analgésicos.

		Pruebas de normalidad					
	Ácido Hialurónico	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dolor	Placebo	,131	9	,200	,980	9	,964
	Tratamiento	,174	10	,200	,935	10	,498
	Total	,067	19	,200	,981	19	,949
ANALGESICOS	Placebo	,269	9	,059	,892	9	,210
	Tratamiento	,246	10	,088	,873	10	,107
	Total	,268	19	,001	,866	19	,013



Observamos que, en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existe relación entre el dolor y el número de analgésicos.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas, dividiendo los resultados de forma conjunta (tabla 21) por grupo tratamiento (tabla 22) y grupo placebo (tabla 23):

Tabla 21: Test Rho de Spearman para variables dolor y analgésicos para el total muestral.

Correlaciones Total			Dolor	ANALGESICOS
Rho de Spearman	Dolor	Coeficiente de correlación	1,000	,124
		Sig. (bilateral)	.	,614
		N	19	19
	ANALGESICOS	Coeficiente de correlación	,124	1,000
		Sig. (bilateral)	,614	.
		N	19	19

Tabla 22: Test Rho de Spearman para variables dolor y analgésicos para el grupo estudio.

Correlaciones Tratamiento			Dolor	ANALGESICOS
Rho de Spearman	Dolor	Coeficiente de correlación	1,000	,152
		Sig. (bilateral)	.	,676
		N	10	10
	ANALGESICOS	Coeficiente de correlación	,152	1,000
		Sig. (bilateral)	,676	.
		N	10	10



Tabla 23: Test Rho de Spearman para variables dolor y analgésicos para el grupo placebo.

Correlaciones Placebo			Dolor	ANALGESICOS
Rho de Spearman	Dolor	Coefficiente de correlación	1,000	-,264
		Sig. (bilateral)	.	,493
		N	9	9
	ANALGESICOS	Coefficiente de correlación	-,264	1,000
		Sig. (bilateral)	,493	.
		N	9	9

En ninguno de los grupos existe relación lineal como se muestra en las tablas 21, 22 y 23; mostraremos los siguientes gráficos de dispersión para visualizar la posible existencia de otro tipo de relación. No observamos ningún comportamiento conocido en ninguna de las nubes de puntos, por lo que concluimos negando la relación entre analgésicos y dolor como observamos en la figura 27:

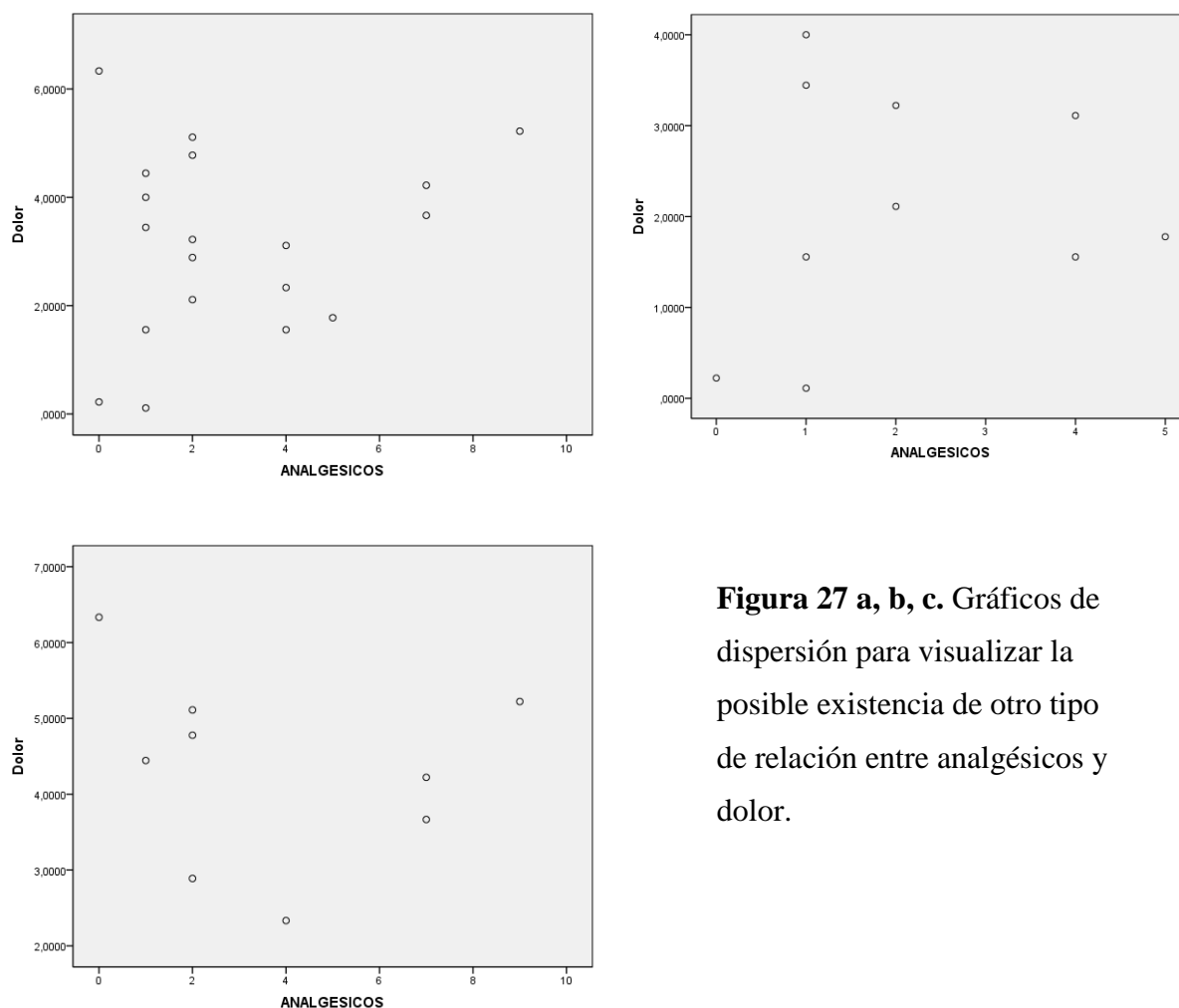


Figura 27 a, b, c. Gráficos de dispersión para visualizar la posible existencia de otro tipo de relación entre analgésicos y dolor.



Contraste para el dolor por momentos:

Planteamos las pruebas de normalidad para el dolor por grupos:

Tabla 24: Pruebas de normalidad para el dolor por momentos.

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
D6	,156	19	,200*	,911	19	,077
D12	,155	19	,200*	,927	19	,152
D24	,168	19	,164	,916	19	,094
D48	,123	19	,200*	,963	19	,623
D72	,175	19	,129	,942	19	,285
D96	,151	19	,200*	,940	19	,264
D120	,225	19	,012	,922	19	,126
D148	,166	19	,179	,913	19	,084
D172	,286	19	,000	,749	19	,000

Observamos que únicamente tenemos que para las 168 h no se comporta de forma normal (tabla 24).

Planteamos el test de Friedman por no ser todos los grupos normales.

Tabla 25: Test de Friedman.

Estadísticos de contraste ^a	
N	19
Chi-cuadrado	49,868
gl	8
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

Observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos.



La tabla 26 nos muestra los rangos promedio, lo que nos puede orientar sobre que grupos son mayores que otros.

Vemos que los rangos se comportan de manera decreciente, como cabe esperar.

Tabla 26: Rangos promedios.

Rangos	
	Rango promedio
D6	7,53
D12	6,11
D 24	4,47
D48	5,84
D72	5,24
D96	4,89
D120	4,71
D148	3,82
D172	2,39

En la tabla 27 mostramos el contraste entre los momento de dolor a través de una ANOVA, es decir, eliminando los valores correspondientes a las 172 h.

Observamos que existen diferencias significativas entre grupos, pero que sí estas existen, realmente lo son únicamente para los momentos 6-120 y 6-148 como vemos en el test post hoc de Tunkey (tabla 28).

Tabla 27: ANOVA variable dolor para los diferentes momentos temporales.

ANOVA					
Dolor					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	92,571	6	15,429	2,998	,009
Intra-grupos	648,526	126	5,147		
Total	741,098	132			

Tabla 28: Comparaciones múltiples entre diferentes momentos temporales de la variable dolor.

HSD de Tukey		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
(I) Momento	(J) Momento				Límite inferior	Límite superior
6	12	1,368	,736	,511	-,84	3,57
	48	2,053	,736	,086	-,15	4,26
	72	1,632	,736	,294	-,57	3,84
	96	1,947	,736	,121	-,26	4,15
	120	2,211 ⁺	,736	,049	,00	4,42
	148	2,895 ⁺	,736	,003	,69	5,10
12	6	-1,368	,736	,511	-3,57	,84
	48	,684	,736	,967	-1,52	2,89
	72	,263	,736	1,000	-1,94	2,47
	96	,579	,736	,986	-1,63	2,78
	120	,842	,736	,913	-1,36	3,05
	148	1,526	,736	,375	-,68	3,73
48	6	-2,053	,736	,086	-4,26	,15
	12	-,684	,736	,967	-2,89	1,52
	72	-,421	,736	,997	-2,63	1,78
	96	-,105	,736	1,000	-2,31	2,10
	120	,158	,736	1,000	-2,05	2,36
	148	,842	,736	,913	-1,36	3,05
72	6	-1,632	,736	,294	-3,84	,57
	12	-,263	,736	1,000	-2,47	1,94
	48	,421	,736	,997	-1,78	2,63
	96	,316	,736	1,000	-1,89	2,52
	120	,579	,736	,986	-1,63	2,78
	148	1,263	,736	,607	-,94	3,47
96	6	-1,947	,736	,121	-4,15	,26
	12	-,579	,736	,986	-2,78	1,63
	48	,105	,736	1,000	-2,10	2,31
	72	-,316	,736	1,000	-2,52	1,89
	120	,263	,736	1,000	-1,94	2,47
	148	,947	,736	,857	-1,26	3,15
120	6	-2,211 ⁺	,736	,049	-4,42	,00
	12	-,842	,736	,913	-3,05	1,36
	48	-,158	,736	1,000	-2,36	2,05
	72	-,579	,736	,986	-2,78	1,63
	96	-,263	,736	1,000	-2,47	1,94
	148	,684	,736	,967	-1,52	2,89
148	6	-2,895 ⁺	,736	,003	-5,10	-,69
	12	-1,526	,736	,375	-3,73	,68
	48	-,842	,736	,913	-3,05	1,36
	72	-1,263	,736	,607	-3,47	,94
	96	-,947	,736	,857	-3,15	1,26



Contraste para el dolor por grupos

Tabla 29: Prueba de normalidad para momentos de variable dolor por grupos: AH y placebo.

Pruebas de normalidad							
Ácido Hialurónico		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
D6	0	,258	9	,085	,873	9	,132
	1	,124	10	,200*	,926	10	,414
D12	0	,335	9	,004	,841	9	,060
	1	,163	10	,200*	,909	10	,275
D24	0	,148	9	,200*	,965	9	,850
	1	,257	10	,061	,828	10	,032
D48	0	,156	9	,200*	,935	9	,529
	1	,171	10	,200*	,911	10	,290
D72	0	,254	9	,097	,922	9	,413
	1	,155	10	,200*	,898	10	,209
D96	0	,147	9	,200*	,944	9	,628
	1	,166	10	,200*	,908	10	,270
D120	0	,198	9	,200*	,908	9	,301
	1	,166	10	,200*	,909	10	,276
D148	0	,216	9	,200*	,915	9	,350
	1	,219	10	,191	,843	10	,048
D172	0	,293	9	,025	,803	9	,022
	1	,381	10	,000	,640	10	,000

Observamos que no todas las muestras se comportan de forma normal, aplicaremos distintos test en función de ello. Los momentos D24, D148 y D172 no presentan normalidad.



Tabla 30: Prueba de muestras independientes para los momentos de dolor por grupos.

Prueba de muestras independientes								
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tít. de la diferencia
D6	Se han asumido varianzas iguales	,511	,485	1,463	17	,162	1,589	1,086
	No se han asumido varianzas iguales			1,480	16,831	,157	1,589	1,073
D12	Se han asumido varianzas iguales	,037	,851	3,454	17	,003	2,922	,846
	No se han asumido varianzas iguales			3,464	16,946	,003	2,922	,844
D48	Se han asumido varianzas iguales	1,464	,243	1,721	17	,103	1,767	1,027
	No se han asumido varianzas iguales			1,753	16,143	,099	1,767	1,008
D72	Se han asumido varianzas iguales	,367	,553	2,435	17	,026	2,367	,972
	No se han asumido varianzas iguales			2,456	16,967	,025	2,367	,964
D96	Se han asumido varianzas iguales	,026	,874	2,043	17	,057	1,911	,936
	No se han asumido varianzas iguales			2,037	16,574	,058	1,911	,938
D120	Se han asumido varianzas iguales	2,056	,170	3,509	17	,003	2,833	,807
	No se han asumido varianzas iguales			3,428	13,347	,004	2,833	,827

Para las muestras que se distribuyen de forma normal tenemos que existen diferencias entre el dolor para todos los momentos a excepción de a las 6 horas, a las 72 horas, 120 horas y a las 96 horas tras la cirugía (el cuarto día que casi presenta significación, $p=0,057$) (tabla 30).



Tabla 31: Contrastes para diferentes momentos de dolor que no cumplen normalidad.

Estadísticos de contraste ^b			
	D 24	D148	D168
U de Mann-Whitney	18,000	15,500	6,000
W de Wilcoxon	73,000	70,500	61,000
Z	-2,226	-2,447	-3,326
Sig. asintót. (bilateral)	,026	,014	,001
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,028 ^a	,013 ^a	,001 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.

Para los momentos de la tabla 31, que eran los momentos que no cumplían la normalidad, también existen diferencias entre los grupos placebo y tratamiento para el dolor.

Tabla 32: Medias de momentos de dolor con significación que no cumplen normalidad.

Medias		
	Placebo	Tratamiento
D24	4,22	1,90
D148	3,22	1,20
D172	2,67	,40

Tabla 33: Medias de momentos de dolor con significación y distribución normal.

	D12	D72	D120
Placebo	5,22	4,67	4,33
Tratamiento	2,30	2,30	1,50

Siendo en todos los casos la media del dolor superior para el caso del placebo, por tanto podemos concluir que el dolor es menor para el grupo tratamiento que para el grupo placebo.



VI.1.2.3- VARIABLES QUIRÚRGICAS: INCIDENCIA EN LA INFLAMACIÓN Y EN EL DOLOR.

Esta parte del estudio, correspondiente con el tercer objetivo secundario, trataremos de contrastar la posible incidencia del tiempo quirúrgico, el tiempo de ostectomía y el índice de dificultad de la cirugía, en la inflamación, medida mediante las seis variables anteriormente explicadas. Y en relación al dolor que padecen los pacientes.

Comenzamos asumiendo la posible influencia del tratamiento en las distintas medidas de inflamación para el momento 1, es decir, el correspondiente al día posterior de la cirugía justo a las 24 horas. Y luego, haremos lo mismo para el dolor.

Para evaluar la posible influencia de la cirugía en la inflamación, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los dos grupos definidos por la variable principal, es decir, tratamiento y placebo. También realizaremos los contrastes para el total.

Descriptivo-exploratorio de variables inflamación

En la tabla 94 de descriptivos por momentos (**ANEXO 4-2**) mostramos los distintos valores para las tres variables quirúrgicas, divididas por pacientes con y sin tratamiento, así como el total. El resto de descriptivos del resto de variables a utilizar en este apartado los encontramos en el ANEXO 4.

Antes de nada, testaremos la normalidad de las variables:

H₀: La muestra se comporta de forma normal.

Realizaremos este contraste para cada medidor inflamatorio y cada variable quirúrgica, tanto para pacientes con tratamiento como con placebo y de forma conjunta, los resultados obtenidos los resumimos en la tabla 34:



Tabla 34: Pruebas de normalidad para variables inflamatorias y quirúrgicas.

Pruebas de normalidad									
	Ácido Hialurónico	Shapiro-Wilk							
		Estadístico	gl	Sig.					
Dqx	Placebo	,942	9	,601					
	Tratamiento	,773	10	,007					
	Total	,864	19	,011					
T qx	Placebo	,877	9	,145					
	Tratamiento	,879	10	,126					
	Total	,944	19	,311					
Ostectomía	Placebo	,890	9	,200					
	Tratamiento	,873	10	,107					
	Total	,942	19	,283					

	Total			Tratamiento			Placebo		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
GO	,889	19	,031	,771	10	,006	,853	9	,079
TC	,842	19	,005	,938	10	,526	,824	9	,039
TP	,836	19	,004	,918	10	,337	,778	9	,012
AP	,900	19	,048	,880	10	,130	,867	9	,113
TNF-α	,817	19	,002	,818	10	,024	,957	9	,768
IL-6	,621	19	,000	,587	10	,000	,767	9	,009

Observamos que, en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre las distintas variables quirúrgicas para cada medidor inflamatorio.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas, dividiendo los resultados por tratamiento, placebo y de forma conjunta.



Contrastes para el total:

Tabla 35: Correlaciones para variables inflamatorias y quirúrgicas.

			Correlaciones					
			GO	TC	TP	AP	TNF- α _1	IL-6_1
Tau_b de Kendall	Dqx	Coefficiente de correlación	,127	,370	,296	,027	,301	-,341
		Sig. (bilateral)	,501	,051	,111	,882	,098	,061
		N	19	19	19	19	19	19
	T qx	Coefficiente de correlación	,234	,355	,066	-,258	,064	-,158
		Sig. (bilateral)	,175	,042	,698	,130	,700	,345
		N	19	19	19	19	19	19
	T ostectomía	Coefficiente de correlación	,062	,169	,164	-,175	,312	-,171
		Sig. (bilateral)	,721	,334	,340	,307	,063	,310
		N	19	19	19	19	19	19
Rho de Spearman	Dqx	Coefficiente de correlación	,181	,470	,404	,035	,416	-,449
		Sig. (bilateral)	,458	,043	,087	,887	,076	,054
		N	19	19	19	19	19	19
	T qx	Coefficiente de correlación	,331	,446	,080	-,342	,086	-,154
		Sig. (bilateral)	,166	,056	,744	,152	,726	,528
		N	19	19	19	19	19	19
	T ostectomía	Coefficiente de correlación	,135	,217	,248	-,266	,419	-,236
		Sig. (bilateral)	,581	,373	,305	,271	,074	,330
		N	19	19	19	19	19	19

En la tabla 35 mostramos los resultados de los test no paramétricos de Kendall y Spearman. Vemos que hay **relación lineal directa** entre **TC y Dqx** y entre **TC y Tqx**.

A través de estas muestras medimos la posible relación que puede existir entre distintas variables cuantitativas, de forma que medimos el nivel de relación lineal existente entre las dos variables (si es positiva o negativa) y contrastamos que esta relación sea estadísticamente significativa.

A partir de la tabla 35 vemos que prácticamente no existe relación lineal contrastada entre ninguna de las variables, esto no quiere decir que no exista otro tipo de relación como cuadrática, exponencial, logarítmica...



A partir de la conclusión anterior, podemos plantear varios procedimientos; para cada par de variables planteamos un estudio en profundidad de la posible relación existente, observando la forma. Para ello, aunque no en profundidad, mostramos el siguiente gráfico de dispersión cruzada con todas las variables, donde podemos ver de forma gráfica el comportamiento de los pares de variables (figura 28).

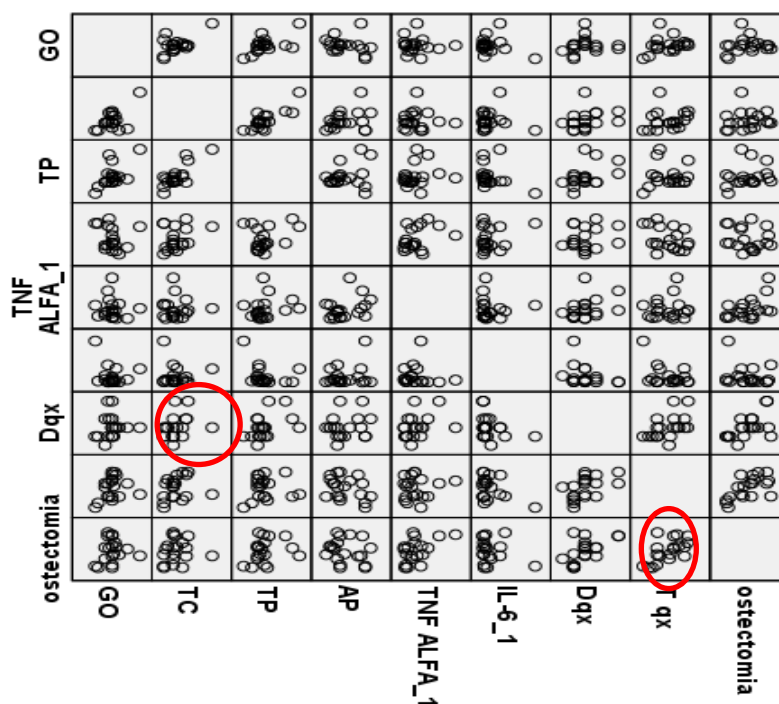


Figura 28. Gráfico de dispersión cruzada entre variables quirúrgicas e inflamatorias.



Contrastes para el tratamiento

Tabla 36: Correlaciones para variables quirúrgicas e inflamatorias en el grupo tratamiento.

Correlaciones (Pearson)		GO	TC	TP	AP	TNF ALFA_1	IL-6_1
Dqx	Correlación de Pearson	,231	,319	,423	,221	,476	-,288
	Sig. (bilateral)	,521	,369	,224	,539	,164	,420
	N	10	10	10	10	10	10
Tqx	Correlación de Pearson	,762	,566	,414	-,456	,223	-,418
	Sig. (bilateral)	,010	,088	,234	,186	,536	,229
	N	10	10	10	10	10	10
ostectomía	Correlación de Pearson	,493	,202	,449	-,218	,714	-,334
	Sig. (bilateral)	,148	,575	,193	,545	,020	,345
	N	10	10	10	10	10	10

Correlaciones (Spearman)		GO	TC	TP	AP	TNF ALFA_1	IL-6_1
Dqx	Coefficiente de correlación	,283	,483	,270	-,150	,453	-,226
	Sig. (bilateral)	,429	,158	,451	,679	,189	,530
	N	10	10	10	10	10	10
Tqx	Coefficiente de correlación	,795	,667	,201	-,624	,055	-,139
	Sig. (bilateral)	,006	,035	,577	,054	,881	,701
	N	10	10	10	10	10	10
ostectomía	Coefficiente de correlación	,357	,184	,355	-,301	,675	-,365
	Sig. (bilateral)	,312	,611	,315	,399	,032	,300
	N	10	10	10	10	10	10

En la tabla 36 mostramos los resultados de los test de Spearman (se aplica para pares de muestras no normales) y la correlación de Pearson (se aplica para muestras normales).

A partir de la tabla 36 vemos que prácticamente no existe relación lineal contrastada entre ninguna de las variables, salvo para el **tiempo quirúrgico y GO**, así como para el **tiempo de ostectomía y el nivel de TNF-ALFA**, que se relacionan de **forma lineal y directa**.



Contrastes para el placebo

Tabla 37: Correlaciones para variables quirúrgicas e inflamatorias en el grupo placebo.

Correlaciones Pearson		GO	TC	TP	AP	TNF- α _1	IL-6_1
Dqx	Correlación de Pearson	,026	,301	,522	,153	,263	-,427
	Sig. (bilateral)	,946	,432	,150	,695	,494	,252
	N	9	9	9	9	9	9
Tqx	Correlación de Pearson	-,176	-,056	-,105	-,310	-,557	-,422
	Sig. (bilateral)	,651	,886	,789	,417	,120	,257
	N	9	9	9	9	9	9
T ostectomía	Correlación de Pearson	-,321	-,031	,017	-,095	-,007	,247
	Sig. (bilateral)	,400	,936	,966	,808	,987	,522
	N	9	9	9	9	9	9

Correlaciones Spearman		GO	TC	TP	AP	TNF α _1	IL-6_1
Dqx	Coefficiente de correlación	,090	,362	,485	,082	,351	-,598
	Sig. (bilateral)	,818	,339	,186	,835	,355	,089
	N	9	9	9	9	9	9
Tqx	Coefficiente de correlación	-,142	,191	-,276	-,084	-,650	-,017
	Sig. (bilateral)	,715	,622	,472	,831	,058	,966
	N	9	9	9	9	9	9
T ostectomía	Coefficiente de correlación	-,318	,113	-,084	-,033	-,033	-,117
	Sig. (bilateral)	,404	,772	,831	,932	,932	,765
	N	9	9	9	9	9	9

En la tabla 37 mostramos los resultados de los test de Spearman para pares de muestras no normales y la correlación de Pearson para muestras normales.

A partir de la tabla 37 vemos que no existe relación lineal contrastada entre ninguna de las variables, esto no quiere decir que no exista otro tipo de relación no lineal como cuadrática, exponencial, logarítmica...



Contrastes para el dolor y variables quirúrgicas

Los descriptivos para el dolor están en el apartado “evolución temporal del dolor: contrastes” (tabla 19) y el de las variables quirúrgicas a utilizar en este apartado los encontramos en la tabla 94 (**ANEXO 4-2**). Mostramos los distintos valores para las tres variables quirúrgicas, divididas por pacientes con y sin tratamiento, así como el total.

Tabla 38: Correlaciones para el dolor y variables quirúrgicas para el total de la muestra.

Correlaciones						
Total			Dolor	Dqx	Tqx	ostectomía
Tau_b de Kendall	Dolor	Coefficiente de correlación	1,000	-,087	-,141	,012
		Sig. (bilateral)	.	,632	,401	,944
		N	19	19	19	19

Tabla 39: Correlaciones para el dolor y variables quirúrgicas para el grupo placebo.

Correlaciones						
Placebo			Dolor	Dqx	Tqx	ostectomía
Tau_b de Kendall	Dolor	Coefficiente de correlación	1,000	-,150	-,056	,111
		Sig. (bilateral)	.	,590	,835	,677
		N	9	9	9	9

Tabla 40: Correlaciones para el dolor y variables quirúrgicas para el grupo estudio.

Correlaciones						
Tratamiento			Dolor	Dqx	T qx	ostectomía
Tau_b de Kendall	Dolor	Coefficiente de correlación	1,000	-,131	-,180	-,205
		Sig. (bilateral)	.	,629	,472	,417
		N	10	10	10	10

En ningún caso existe relación lineal entre el dolor y las variables quirúrgicas, puesto que no sale significativa.



VI.1.2.4- VARIABLES DOLOR E INFLAMACION: INFLUENCIA EN MEDIADORES QUÍMICOS

En esta parte del estudio correspondiente con el cuarto objetivo secundario, valoraremos si existen correlaciones entre el dolor y la inflamación, así como entre los mediadores inflamatorios químicos IL6 y TNF- alfa y las diferentes medidas de dolor e inflamación facial en los diferentes momentos 2 y 3 de recogida de datos.

Contrastes entre el dolor y la inflamación

Una vez mostrados los estadísticos y testeada la normalidad de las variables, pasamos a contrastar. En este caso toda esta información ya ha sido vista con anterioridad.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen relación entre el dolor y la inflamación.

Tabla 41: Test de Spearman para variable dolor y variables quirúrgicas.

		Test Spearman					
		GO	TC	TP	AP	TNF α_1	IL-6_1
Total	Coefficiente de correlación	-,048	,101	,190	-,050	-,186	-,043
	Sig. (bilateral)	,846	,679	,435	,838	,446	,860
	N	19	19	19	19	19	19
Tratamiento	Coefficiente de correlación	-,033	,013	,363	-,069	-,255	-,516
	Sig. (bilateral)	,928	,973	,303	,850	,478	,127
	N	10	10	10	10	10	10
Placebo	Coefficiente de correlación	-,553	,097	-,401	,350	-,034	,387
	Sig. (bilateral)	,123	,805	,285	,356	,932	,304
	N	9	9	9	9	9	9

En ningún caso encontramos relación lineal entre dolor e inflamación, aunque únicamente podemos asegurar que no existe relación lineal. A continuación, mostramos los gráficos de dispersión donde se puede observar el comportamiento (figuras 29, 30 y 31).

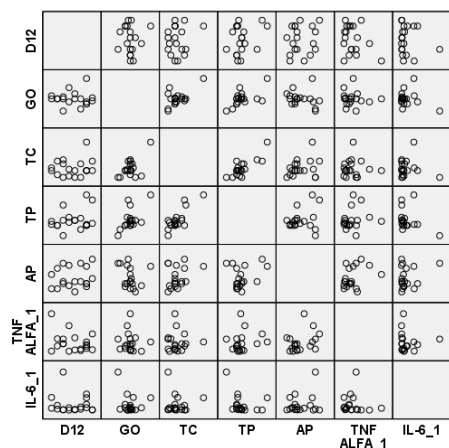


Figura 29. Gráfica para el total de la muestra.

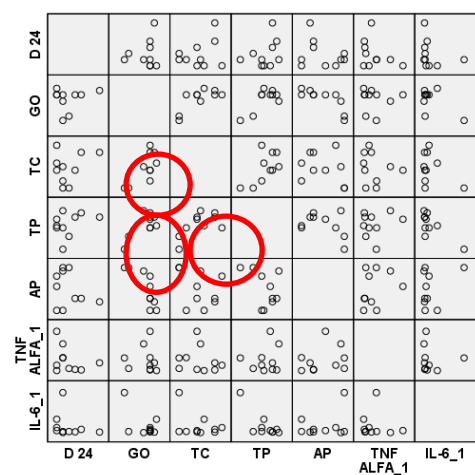


Figura 30. Gráfica para el tratamiento.

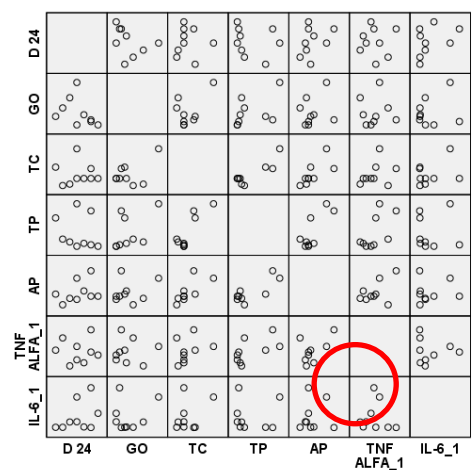


Figura 31. Gráfica para el placebo.



Contraste para IL6 y TNF- α vs dolor del total de la muestra:

Intentamos valorar si existe correlación entre el dolor y los niveles de IL-6 y Tnf- α , a las 24 horas (momento 2) y a los 7 días (momento 3). En ningún caso existe relación lineal.

Tabla 42: Correlaciones para el dolor y IL-6 en el momento 2 del total de la muestra.

Correlaciones			D 24	IL-6_2
Tau_b de Kendall	D 24	Coefficiente de correlación	1,000	-,006
		Sig. (bilateral)	.	,972
		N	19	19
	IL-6_2	Coefficiente de correlación	-,006	1,000
		Sig. (bilateral)	,972	.
		N	19	19

Tabla 43: Correlaciones para el dolor y TNF- α en el momento 2 del total de la muestra.

Correlaciones			D 24	TNF ALFA_2
Tau_b de Kendall	D 24	Coefficiente de correlación	1,000	-,117
		Sig. (bilateral)	.	,501
		N	19	19
	TNF ALFA_2	Coefficiente de correlación	-,117	1,000
		Sig. (bilateral)	,501	.
		N	19	19

Tabla 44: Correlaciones para el dolor y TNF- α en el momento 3 del total de la muestra.

Correlaciones			D172	TNF ALFA_3
Tau_b de Kendall	D172	Coefficiente de correlación	1,000	-,160
		Sig. (bilateral)	.	,378
		N	19	19
	TNF ALFA_3	Coefficiente de correlación	-,160	1,000
		Sig. (bilateral)	,378	.
		N	19	19



Tabla 45: Correlaciones para el dolor y IL-6 en el momento 3 del total de la muestra.

Correlaciones			D172	IL-6_3
Tau_b de Kendall	D168	Coefficiente de correlación	1,000	-,106
		Sig. (bilateral)	.	,557
		N	19	19
	IL-6_3	Coefficiente de correlación	-,106	1,000
		Sig. (bilateral)	,557	.
		N	19	19

En ningún caso existe relación lineal, algo que comprobamos en el siguiente gráfico (figura 32):

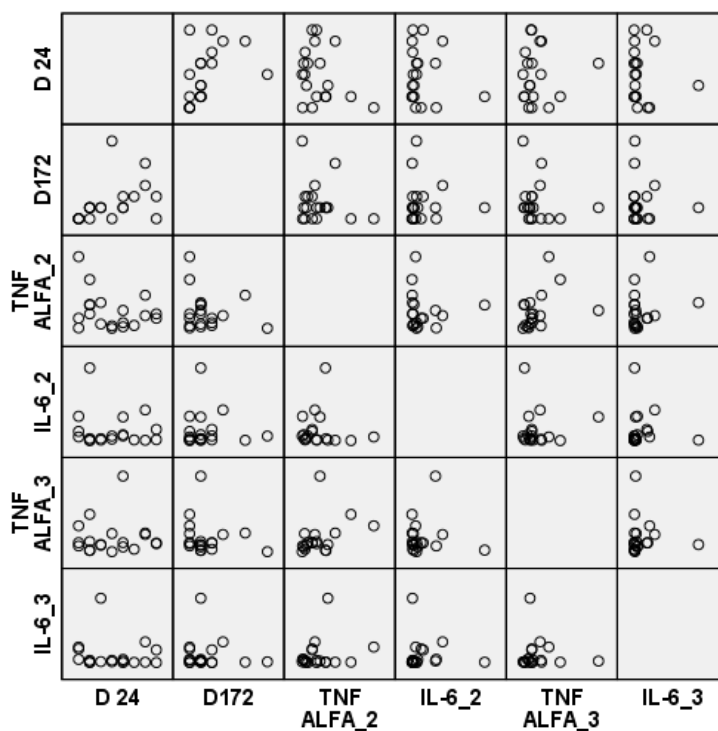


Figura 32. Gráfica de correlación entre dolor y IL-6 y TNF- α a las 24 h y a los 7 días.



Contraste para IL6 y TNF- α vs dolor por grupos

Contraste para el grupo placebo

Tabla 46: Correlaciones para el dolor y IL-6 y TNF- α en el momento 2 y 3 del grupo placebo.

Correlaciones para Placebo			
		D172_Placebo	D24_Placebo
IL-6_2_Placebo	Coefficiente de correlación	,061	,343
	Sig. (bilateral)	,828	,206
	N	9	9
		D172_Placebo	D24_Placebo
TNF ALFA_2_Placebo	Coefficiente de correlación	-,304	,000
	Sig. (bilateral)	,277	1,000
	N	9	9
		D172_Placebo	D24_Placebo
IL-6_3_Placebo	Coefficiente de correlación	-,183	-,057
	Sig. (bilateral)	,514	,833
	N	9	9
		D172_Placebo	D24_Placebo
TNF ALFA_3_Placebo	Coefficiente de correlación	-,122	,114
	Sig. (bilateral)	,664	,673
	N	9	9

En la tabla 46 mostramos las correlaciones para IL-6 y TNF- α para el placebo, primero para el momento dos (día 1) y posteriormente para el momento tres (día7).

En ninguno de los casos observamos que exista relación lineal.



Contraste para el grupo tratamiento

Tabla 47: Correlaciones para el dolor y IL-6 y TNF- α en el momento 2 y 3 del grupo estudio.

Correlaciones para Tratamiento			
		D172_Tratamiento	D24_Tratamiento
IL-6_2_Tratamiento	Coefficiente de correlación	,243	-,406
	Sig. (bilateral)	,394	,117
	N	10	10
		D172_Tratamiento	D24_Tratamiento
TNF ALFA_2_Tratamiento	Coefficiente de correlación	-,061	-,263
	Sig. (bilateral)	,831	,311
	N	10	10
		D172_Tratamiento	D24_Tratamiento
IL-6_3_Tratamiento	Coefficiente de correlación	-,243	-,358
	Sig. (bilateral)	,394	,167
	N	10	10
		D172_Tratamiento	D24_Tratamiento
TNF ALFA_3_Tratamiento	Coefficiente de correlación	-,669	-,072
	Sig. (bilateral)	,019	,782
	N	10	10

En la Tabla 47 mostramos las correlaciones para IL-6 y TNF- α para el tratamiento, primero para el momento dos (día 1) y posteriormente para el momento tres (día 7).

En ninguno de los casos observamos que exista relación lineal, **excepto para TNF- α y dolor el día 7, que existe una relación inversa**, es decir, conforme aumenta el nivel de TNF- α disminuye el dolor el día 7.



Contrastes para IL6 y TNF vs medidas de inflamación facial:

Contrastes para el total de la muestra:

Tabla 48: Correlación para medidores de inflamación facial y IL-6 y TNF- α en el momento 2 total muestral.

			Correlaciones					
Día 1			IL-6_2	GO_2	TP_2	AP_2	TC_2	TNF α _2
Tau_b de Kendall	IL-6_2	Coeficiente de correlación	1,000	-,062	-,392	-,066	-,044	-,205
		Sig. (bilateral)	.	,721	,022	,699	,802	,221
		N	19	19	19	19	19	19
	TNF α _2	Coeficiente de correlación	-,205	-,111	,163	,234	,068	1,000
		Sig. (bilateral)	,221	,521	,341	,170	,694	.
		N	19	19	19	19	19	19

De la tabla 48, para el día 1 (24 horas), observamos que a mayor nivel de IL-6 menos TP. El resto no es significativo.

Tabla 49: Correlación para medidores de inflamación facial y IL-6 y TNF- α en el momento 3 total muestral.

			Correlaciones					
Día 7			IL-6_3	GO_3	TC_3	TP_3	AP_3	TNF α _3
Tau_b de Kendall	IL-6_3	Coeficiente de correlación	1,000	,089	-,036	-,066	-,060	,146
		Sig. (bilateral)	.	,598	,833	,698	,725	,382
		N	19	19	19	19	19	19
	TNF α _3	Coeficiente de correlación	,146	,161	,360	,500	-,024	1,000
		Sig. (bilateral)	,382	,343	,034	,003	,888	.
		N	19	19	19	19	19	19

Para el día 7 tenemos que existe una **relación directa entre el TNF- α y TC y TP**, aumenta uno al aumentar el otro.



A continuación, mostraremos el resto de tablas de la 50 a la 53 con la información correspondiente a los casos placebo y tratamiento en los distintos momentos. Estos son de igual forma interpretable.

IL6 y TNF vs medidas de inflamación facial por grupos:

Contrastes para el placebo a las 24 horas, momento 2

Tabla 50: Correlación para medidores de inflamación facial y IL-6 y TNF- α en el momento 2 grupo placebo.

			Correlaciones					
Placebo día 1			IL-6_2	GO_2	TC_2	TP_2	AP_2	TNF α _2
Tau_b de Kendall	IL-6_2	Coeficiente de correlación	1,000	,028	,061	-,423	-,085	-,167
		Sig. (bilateral)	.	,917	,827	,116	,753	,532
		N	9	9	9	9	9	9
TNF α _2	TNF α _2	Coeficiente de correlación	-,167	,085	,365	,423	,310	1,000
		Sig. (bilateral)	,532	,753	,189	,116	,249	.
		N	9	9	9	9	9	9

En ninguno de los casos observamos que exista relación lineal, lo que no significa que pueda existir algún otro tipo de correlación.

Contrastes para el placebo a los 7 días, momento 3

Tabla 51: Correlación para medidores de inflamación facial y IL-6 y TNF- α en el momento 3 grupo placebo.

			Correlaciones					
Placebo día 7			IL-6_3	GO_3	TC_3	TP_3	AP_3	TNF α _3
Tau_b de Kendall	IL-6_3	Coeficiente de correlación	1,000	,028	-,141	-,085	-,535	,000
		Sig. (bilateral)	.	,917	,600	,753	,046	1,000
		N	9	9	9	9	9	9
TNF α _3	TNF α _3	Coeficiente de correlación	,000	-,028	,310	,704	,254	1,000
		Sig. (bilateral)	1,000	,917	,249	,009	,345	.
		N	9	9	9	9	9	9



Para el **día 7**, en el **grupo placebo**, tenemos que existe una **relación inversa** entre **AP** y la **IL-6** decrece uno al aumentar el otro; También observamos una **relación directa** entre **TP** y **TNF ALFA**, aumentan de manera simultánea.

Contrastes para el tratamiento momento 2

Tabla 52: Correlación para medidores de inflamación facial y IL-6 y TNF- α en el momento 2 grupo tratamiento.

Tratamiento día 1			Correlaciones					
	IL-6_2		IL-6_2	GO_2	TC_2	TP_2	AP_2	TNF α _2
Tau_b de Kendall	IL-6_2	Coeficiente de correlación	1,000	,025	,000	-,432	,046	-,200
		Sig. (bilateral)	.	,923	1,000	,087	,856	,421
		N	10	10	10	10	10	10
TNF α _2	TNF α _2	Coeficiente de correlación	-,200	-,277	-,184	-,023	,184	1,000
		Sig. (bilateral)	,421	,291	,469	,928	,469	.
		N	10	10	10	10	10	10

En ninguno de los casos observamos que exista relación lineal, lo que no significa que pueda existir algún otro tipo de correlación.

Contrastes para el tratamiento momento 3

Tabla 53: Correlación para medidores de inflamación faciales y IL-6 y TNF- α en el momento 3 grupo tratamiento.

Tratamiento día 7			Tau_b de Kendall					
	IL-6_3		IL-6_3	GO_3	TC_3	TP_3	AP_3	TNF α _3
Tau_b de Kendall	IL-6_3	Coeficiente de correlación	1,000	,386	,210	-,116	,386	,244
		Sig. (bilateral)	.	,125	,413	,649	,125	,325
		N	10	10	10	10	10	10
TNF α _3	TNF α _3	Coeficiente de correlación	,244	,432	,396	,442	-,205	1,000
		Sig. (bilateral)	,325	,087	,122	,083	,417	.
		N	10	10	10	10	10	10

En el grupo tratamiento, no se encuentra ninguna correlación lineal, lo que no significa que pueda existir algún otro tipo de correlación.



VI.1.3 OBJETIVO PRINCIPAL: EFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

En esta parte del estudio vamos a contrastar, en función de los datos, si existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo evaluado en función de distintas variables medidoras de la inflamación y dolor.

Antes de comenzar con el contraste, mostraremos los descriptivos de las variables.

Comenzamos asumiendo la posible influencia del momento de medición de la inflamación (contrastado con anterioridad). Por ello, para evaluar la posible influencia del tratamiento, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los tres grupos definidos por cada uno de los momentos correspondientes a los días 0, 1 y 7.

Descriptivo-exploratorio

En la tabla de descriptivos por momentos (**ANEXO 4A**) mostramos los distintos valores para las seis variables de referencia medidoras de la inflamación en los tres momentos en que han sido medidas y divididas por pacientes con y sin tratamiento, así como el total. A continuación, mostramos una tabla resumen con las medias:

Tabla 54: Medias de medidores inflamatorios por momentos temporales.

	GO		TC		TP		AP (TRISMO)		TNF ALFA		IL-6	
	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo
DÍA 0	10,410	10,500	11,330	11,344	14,900	15,278	4,780	5,089	5,567	3,190	0,915	1,466
DÍA 1	10,800	11,244	11,570	11,800	15,160	15,956	3,760	3,389	3,322	2,321	95,736	67,132
DÍA 7	10,440	10,700	11,380	11,400	14,980	15,211	4,190	4,200	1,841	2,574	13,662	37,604
Total	10,550	10,815	11,427	11,515	15,013	15,481	4,243	4,226	3,577	2,695	36,771	35,401

De forma general, y como análisis intuitivo, podemos indicar que no se observan grandes diferencias entre las medias de los tratamientos y los placebos para las distintas medidas de inflamación.



No podemos fiarnos de este análisis, aunque nos guiará a la hora de realizar los contrastes.

Antes de nada, testaremos la normalidad de las variables:

H_0 : La muestra se comporta de forma normal.

Realizaremos este contraste para cada medidor inflamatorio para pacientes con tratamiento como con placebo y de forma conjunta en cada uno de los distintos momentos, los resultados obtenidos los resumimos en la tabla 55:

Tabla 55: Pruebas de normalidad para variables inflamatorias por grupos.

Pruebas de normalidad (shapiro-Wilk)													
	Ácido Hialurónico	Total			Día 0			Día 1			Día 7		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
GO	Placebo	,944	27	,153	,899	9	,247	,853	9	,079	,970	9	,895
	Tratamiento	,885	30	,004	,873	10	,108	,771	10	,006	,928	10	,432
TC	Placebo	,894	27	,010	,860	9	,096	,824	9	,039	,834	9	,049
	Tratamiento	,953	30	,209	,954	10	,715	,938	10	,526	,921	10	,362
TP	Placebo	,882	27	,005	,875	9	,140	,778	9	,012	,884	9	,173
	Tratamiento	,922	30	,031	,944	10	,598	,918	10	,337	,897	10	,202
AP	Placebo	,932	27	,075	,947	9	,662	,867	9	,113	,948	9	,669
	Tratamiento	,928	30	,043	,852	10	,062	,880	10	,130	,873	10	,109
TNF	Placebo	,790	27	,000	,836	9	,052	,957	9	,768	,639	9	,000
	Tratamiento	,707	30	,000	,751	10	,004	,818	10	,024	,827	10	,031
IL-6	Placebo	,580	27	,000	,618	9	,000	,767	9	,009	,622	9	,000
	Tratamiento	,367	30	,000	,773	10	,007	,587	10	,000	,693	10	,001

Observamos que, aunque en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal, existen ciertos p-valores que superan el nivel de significación estándar de 0.05, en consecuencia, de forma general, no podremos aplicar test paramétricos para la mayoría de contrastes a realizar (tabla 55).



Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre tratamiento y placebo para cada medidor inflamatorio.

Mostraremos los resultados en la tabla 56 y todas tablas del (ANEXO 4-1)

Contrastes para el total:

Tabla 56: Contraste para medidores de inflamación entre grupo tratamiento y placebo.

Estadísticos de contraste ^a						
	GO	TC	TP	AP	TNF ALFA	IL-6
U de Mann-Whitney	340,000	388,500	349,500	395,500	378,000	387,000
W de Wilcoxon	805,000	766,500	814,500	860,500	756,000	852,000
Z	-1,047	-,266	-,895	-,152	-,432	-,288
Sig. asintót. (bilateral)	,295	,790	,371	,879	,666	,774

a. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.

En la tabla 56 mostramos los resultados del test de Mann-Whitney para muestras no paramétricas, observamos que, **no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo para ninguno de los medidores de inflamación.**

Como excepción, no comentaremos los resultados para el resto de contrastes, (ANEXO 4-1) realizados para cada uno de los momentos, ya que las conclusiones obtenidas son las mismas que para el caso general (anteriormente comentado) donde **no encontramos diferencias entre tratamiento y placebo en ninguno de los momentos.**



Contraste para el dolor por grupos:

En la tabla 57 observamos los valores medios por momentos en el total de la muestra, en el grupo placebo y en el grupo tratamiento.

Tabla 57: Valores medios por momentos en el total de la muestra, en el grupo placebo y en el grupo tratamiento.

	Rango promedio	Placebo	Tratamiento	Media muestral
D6	7,53	5,89	4,30	5,05
D12	6,11	5,22	2,30	3,68
D 24	4,47	4,22	1,90	3,00
D48	5,84	4,67	2,90	3,74
D72	5,24	4,67	2,30	3,42
D96	4,89	4,11	2,20	3,11
D120	4,71	4,33	1,50	2,84
D148	3,82	3,22	1,20	2,16
D172	2,39	2,67	0,40	1,47



Figura 33. Valores medios de dolor por momentos y grupos.



Para los momentos que se muestran en las tablas 32 y 33 existen diferencias entre los grupos placebo y tratamiento (a excepción de las 6, 48 y 96 horas) para el dolor, como ya vimos en el apartado “IV1.2.2- Evolución Temporal del Dolor: Contrastes”.

Siendo en todos los casos la media para el dolor superior para el caso del placebo.

En general podemos concluir que el dolor es menor para el tratamiento que para el placebo.

Tabla 58: Contraste para el dolor entre los grupos de tratamiento y placebo.

Estadísticos de contraste ^b	
	Dolor
U de Mann-Whitney	9,000
W de Wilcoxon	64,000
Z	-2,941
Sig. asintót. (bilateral)	,003
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,002^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.

Concluimos indicando que existen diferencias estadísticamente significativas para el dolor entre el tratamiento y placebo $p=0,002$ (tabla 58).



Complicaciones y reacciones adversas

Tabla 59: Incidencia de complicaciones y reacciones adversas.

Pacientes	Complicaciones Infecciosas	Complicaciones Hemorrágicas	Reacciones Adversas AH
Grupo AH n=10	0%	10%	0%
Grupo control n=9	22%	0%	0%
Total N=19	10%	5%	0%

Al valorar la incidencia de complicaciones y reacciones adversas en nuestro estudio se observaron un 22% (2 pacientes) de complicaciones infecciosas en el grupo control frente a un 0% del grupo AH. Como complicaciones hemorrágicas se registraron un 0% en el grupo control frente a un 10% grupo tratamiento (1 paciente).

No hemos observado reacciones adversas asociadas al AH, pero si tuvimos una reacción adversa a la medicación, una única paciente del grupo control (11%) experimento purito y habones cutáneos y tras acudir al médico, se asoció al tratamiento con amoxicilina. (5% del total dela muestra).

Al preguntar a los pacientes por su apreciación por el producto; tanto si era agradable o desagradable al gusto, como la facilidad o dificultad en la forma de aplicación, los pacientes contestaron:

- Al 100% les pareció agradable al gusto.
- Al 22% difícil de aplicar (2 pacientes) grupo control.
- Al 10% difícil de aplicar (1 paciente) en grupo experimental.



VI. 2. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPLETO

VI. 2.1 DESCRIPTIVOS PARA VARIABLES SOCIOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS.

En las siguientes tablas (tablas de la 60 a la 63) mostraremos los descriptivos para las variables cuantitativas sociológicas y quirúrgicas, y valoraremos si existe o no homogeneidad de los grupos tratamiento y placebo, indicando que disponemos de:

- La muestra tiene un total de 40 hombres y 42 mujeres, en el grupo tratamiento con Ácido Hialurónico se reparte en 21 hombres y 21 mujeres y en el grupo placebo en 19 hombres y 21 mujeres.

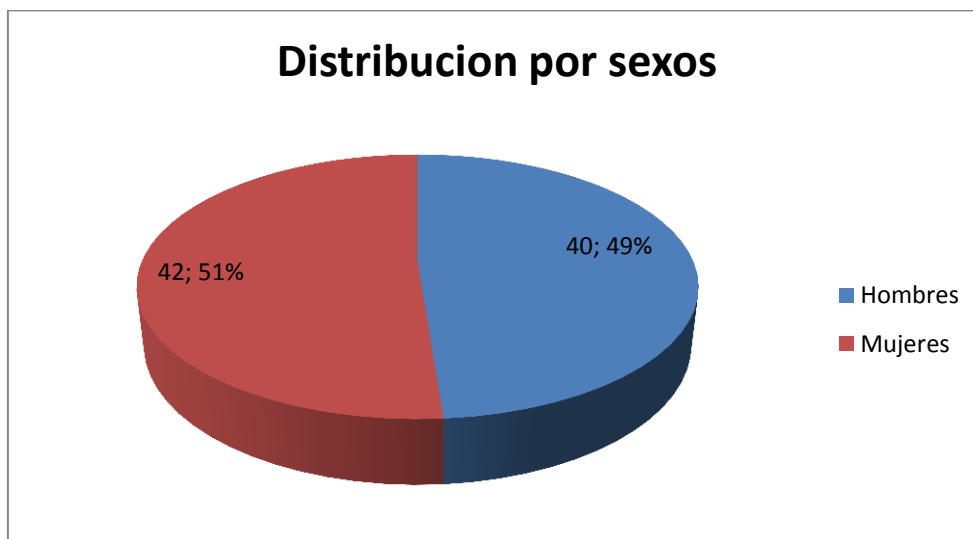


Figura 34. Distribución de sexos total muestral.

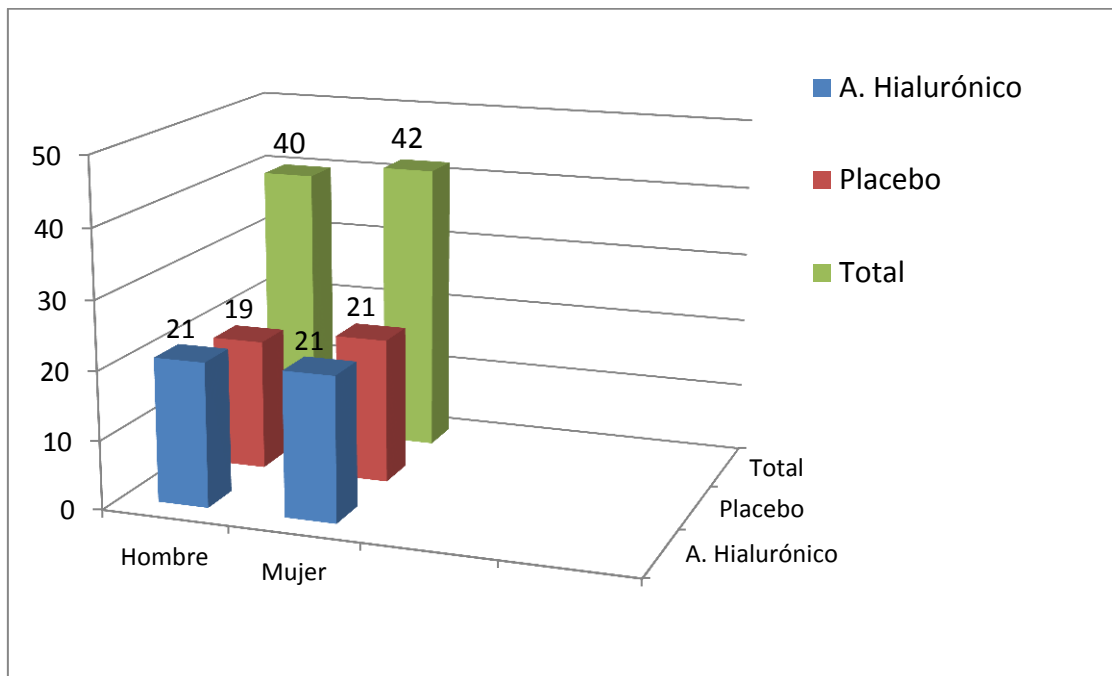


Figura 35. Distribución de sexos por grupos.

Tabla 60: Distribución por sexo.

SEXO	Mujer	Hombre	Total
Placebo	21	19	40
Tratamiento	21	21	42
Total general	42	40	82



- Con respecto al molar a intervenir, se repartió en 42 Molar 48 y 40 Molar 38; se distribuyó al 50% en el grupo tratamiento con ácido hialurónico y, 19 molares 38 y 21 molares 48 en el grupo placebo.

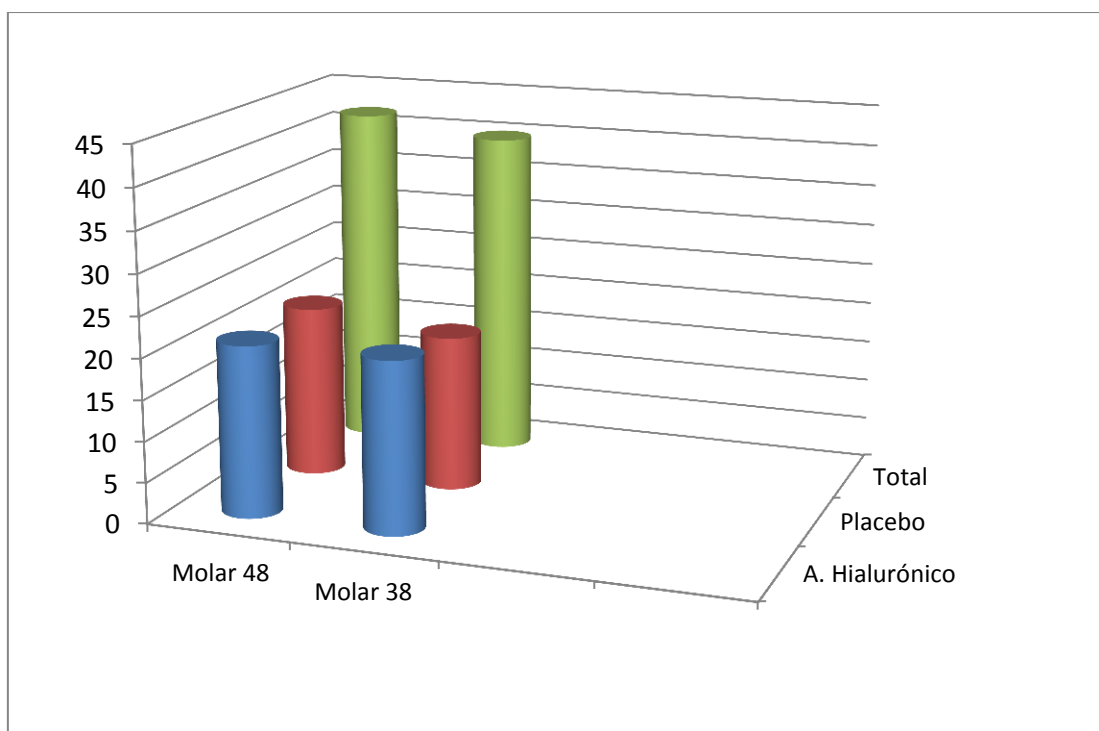


Figura 36. Molar a extraer por grupos.

Tabla 61: Distribución de molar a intervenir.

MOLAR	38	48	Total
Placebo	19	21	40
Tratamiento	21	21	42
Total general	40	42	82



Homogeneidad de las variables por grupos

El reparto de la muestra es homogéneo para el sexo, el molar a intervenir y su posición, así como para la edad, la dificultad quirúrgica, el tiempo de la cirugía y el tiempo de ostectomía:

- Edad media del total de la muestra es 21,6 años. Y, la edad media del grupo AH es de 22,6 años y 24,8 años en el placebo.
- Podemos observar que la dificultad quirúrgica media de toda la muestra es de 9,9, que corresponde a una dificultad media. Como podemos ver en la tabla 61 y 62, la distribución es homogénea para ambos grupos.
- El tiempo quirúrgico medio de toda la muestra fue de 16,83 minutos; con un valor de 17,4 minutos para el grupo control y 16,1 minutos en el grupo tratamiento.
- El tiempo de ostectomía también resultó homogéneo con un valor medio del total de la muestra de 1,4 minutos; con un valor medio para el grupo placebo de 1,5 minutos y valor medio de 1,3 minutos en el grupo AH.



Tabla 62: Descriptivos variables quirúrgicas.

Descriptivos						
	Dqx		Tqx		T ostectomía	
	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento
Media	9,925	9,929	17,4818	16,1852	1,5988	1,3479
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,660	9,642	16,1494	14,7300	1,3467
	Límite superior	10,190	10,216	18,8141	17,6404	1,8508
Mediana	10,000	10,000	16,6850	15,3000	1,4200	1,3000
Varianza	,687	,848	17,356	21,807	,621	,786
Desviación estándar	,8286	,9211	4,16602	4,66977	,78810	,88675
Mínimo	8,0	8,0	10,23	10,32	,31	,32
Máximo	11,0	11,0	26,40	26,20	3,50	3,32
Rango	3,0	3,0	16,17	15,88	3,19	3,00
Rango intercuartil	2,0	2,0	6,73	8,61	1,21	1,62
Asimetría	-,140	-,050	,147	,810	,330	,394
Curtosis	-,884	-1,448	-,613	-,540	-,487	-,971

Tabla 63: Prueba para valorar a homogeneidad de las variables: edad, tiempo quirúrgico, dificultad quirúrgica y tiempo de ostectomía.

Estadísticos de prueba ^a				
	Edad	Dificultad Quirúrgica	Tiempo Quirúrgico	Tiempo de Osteotomía
U de Mann-Whitney	754,500	840,000	683,000	672,500
W de Wilcoxon	1574,500	1743,000	1586,000	1575,500
Z	-,807	,000	-1,457	-1,555
Sig. asintótica (bilateral)	,420	1,000	,145	,120

a. Variable de agrupación: Tratamiento vs Placebo.

Ya que el p-valor es mayor que el nivel de significación estándar, concluimos asumiendo un comportamiento similar de las variables a estudio en función del grupo tratamiento vs placebo.



VI. 2.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA: CONTRASTES

En esta parte del estudio se contrastará si los datos cumplen las hipótesis de partida, es decir, si efectivamente constatan lo que queremos demostrar.

Comenzaremos por lo que hemos denominado **objetivos secundarios**:

VI.2.2.1 MOMENTO TEMPORAL: DÍAS 0, 1 Y 7 PARA TRATAMIENTO

Antes de comenzar con el contraste, mostraremos los descriptivos de las variables. Comenzamos asumiendo la posible influencia del tratamiento en las distintas medidas de inflamación. Por ello, para evaluar la posible evolución temporal de la inflamación, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los dos grupos definidos por la variable principal, es decir, tratamiento y placebo.

Descriptivo-exploratorio

En la tabla de descriptivos por momentos (**ANEXO 4-A**) mostramos los distintos valores para las cuatro variables de referencia medidoras de la inflamación en los tres momentos en que han sido medidas y divididas por pacientes con y sin tratamiento.

Resaltamos la media; en todo caso citar ciertas interpretaciones generales de interés:

En primer lugar, se puede observar que los valores para las medias de los medidores de inflamación aumentan desde el día de la cirugía al día siguiente, moderándose a los 7 días. Esto nos puede indicar la posibilidad de encontrar diferencias entre estos momentos para determinados medidores de la inflamación, algo que testaremos más adelante.



Tabla 64: Descriptivos para las variables principales en los diferentes momentos de medición.

DESCRIPTIVOS; media								
	GO		TC		TP		AP (TRISMO)	
	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat
día 0	10,553	10,429	11,263	11,219	15,083	14,881	4,935	4,945
día 1	11,120	10,843	11,635	11,588	15,610	15,283	3,378	3,802
día 7	10,645	10,510	11,338	11,276	15,150	15,019	4,313	4,381

Antes de nada, testaremos la normalidad de las variables:

H_0 : La muestra se comporta de forma normal.

Realizaremos este contraste para cada medidor inflamatorio en cada momento tanto para pacientes con tratamiento como con placebo, los resultados obtenidos los resumimos en la siguiente tabla:

Tabla 65: Pruebas de normalidad las variables inflamatorias.

Pruebas de normalidad			Pruebas de normalidad			Pruebas de normalidad		
Tratamiento vs Placebo		Sig.	Tratamiento vs Placebo		Sig.	Tratamiento vs Placebo		Sig.
GO3	Placebo	,128	GO2	Placebo	,012	GO1	Placebo	,027
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,003		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,003		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,010
TC3	Placebo	,005	TC2	Placebo	,015	TC1	Placebo	,039
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,114		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,042		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,019
TP3	Placebo	,000	TP2	Placebo	,000	TP1	Placebo	,001
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,000		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,000		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,000
AP3	Placebo	,081	AP2	Placebo	,002	AP1	Placebo	,002
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,006		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,082		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,000

Observamos que, en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal, aunque existen ciertos p-valores que superan el nivel de significación estándar de 0.05. En consecuencia, de forma general, no podremos aplicar test paramétricos para la mayoría de contrastes a realizar.



Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre los distintos momentos para cada medidor inflamatorio.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas, dividiendo los resultados por tratamiento y placebo:

Tabla 66: Test de Friedman para variables inflamatorias en los diferentes momentos del grupo AH.

Prueba de Friedman para el grupo experimental

Estadísticos de prueba ^a				
	GO	TC	TP	AP
N	42	42	42	42
Chi-cuadrado	35,510	48,578	53,206	58,722
Gl	2	2	2	2
Sig. asintótica	,000	,000	,000	,000

a. Prueba de Friedman.

Tabla 67: Test de Friedman para variables inflamatorias en los diferentes momentos del grupo control.

Prueba de Friedman para el grupo placebo

Estadísticos de prueba ^a				
	GO	TC	TP	AP
N	40	40	40	40
Chi-cuadrado	15,126	56,211	52,987	64,829
Gl	2	2	2	2
Sig. asintótica	,001	,000	,000	,000

a. Prueba de Friedman.

En las tablas 66 y 67 mostramos los resultados del test de Friedman. Observamos que **para todos los medidores de inflamación obtenemos diferencias significativas para los distintos momentos**. Así, ponemos de manifiesto que tanto la inflamación facial como la apertura que presentaron los pacientes son diferentes al evaluar los distintos momentos de medición.



Fijándonos en la tabla 64, de medias totales para cada día, podemos observar que, de forma general, la inflamación es mayor en el segundo día; estabilizándose a los siete. No es este el caso de la apertura, que decrece al segundo día y permanece algo disminuido a los 7 días. Esto a fue constatado también en el estudio piloto.

Conclusiones:

De este primer análisis podemos determinar que **en la mayoría de los casos** el momento influye en las variables medidoras, es decir, que, de forma general, **existe una evolución temporal en la inflamación** marcada por un **aumento de los medidores inflamatorios al día siguiente de la cirugía**, moderándose transcurrida una semana. **Hecho contrario a la apertura, que se reduce al día siguiente** y permanece algo disminuida a los 7 días.

Citar que esta diferencia es menos clara en el caso de pacientes a los que les ha sido suministrado el tratamiento con ácido hialurónico.

VI.2.2.2 VARIABLES QUIRÚRGICAS: INCIDENCIA EN LA INFLAMACIÓN

En esta parte del estudio trataremos de contrastar la posible incidencia del tiempo, la dificultad de la cirugía, el tiempo de osteotomía; en la inflamación, medida mediante las cuatro variables anteriormente explicadas, así como en el dolor, medido objetivamente a través de la toma de analgésicos.

Comenzamos asumiendo la posible influencia del tratamiento en las distintas medidas de inflamación para el momento 2, es decir, el correspondiente al día posterior de la cirugía.

Por ello, para evaluar la posible influencia de la cirugía en la inflamación, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los dos grupos definidos por la variable principal, es decir, tratamiento y placebo.



Descriptivo-exploratorio

En la tabla de descriptivos por momentos (**ANEXO 4B**) mostramos los distintos valores para las variables inflamatorias, divididas por pacientes con y sin tratamiento, así como del resto de descriptivos del resto de variables quirúrgicas y dolor.

Antes de nada, testaremos la normalidad de las variables:

H_0 : *La muestra se comporta de forma normal.*

Realizaremos este contraste para cada medidor inflamatorio y cada variable quirúrgica, tanto para pacientes con tratamiento como con placebo y de forma conjunta. Los resultados obtenidos los resumimos en las siguientes tablas de la 68 a la 72:

Tabla 68: Pruebas de Normalidad para variables quirúrgicas y toma de analgésicos.

Pruebas de normalidad				
Tratamiento vs Placebo		Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
Dificultad Quirúrgica	Placebo	,211	40	,000
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,248	42	,000
Tiempo Quirúrgico	Placebo	,116	40	,187
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,221	42	,000
Tiempo de Ostectomía	Placebo	,125	40	,117
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,194	42	,000
Cantidad de Analgésicos	Placebo	,207	40	,000
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,259	42	,000

Observamos que, en la mayoría de los casos la muestra no se comporta de forma normal, por lo que utilizaremos pruebas no paramétricas a la hora de realizar los contrastes.



Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre las distintas variables quirúrgicas y toma de analgésicos para cada medidor inflamatorio y de dolor.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas, dividiendo los resultados por tratamiento y placebo:

Contrastes para el tratamiento (momento 2)

Tabla 69: Correlaciones para las variables quirúrgicas y toma de analgésicos grupo AH a las 24 horas.

			Correlaciones				
			Dolor a las 24 horas	GO2	TC2	TP2	AP2
Rho de Spearman	Dificultad Quirúrgica	Coeficiente de correlación	-,285	,293	,313*	,329*	,120
		Sig. (bilateral)	,067	,059	,044	,033	,450
		N	42	42	42	42	42
	Tiempo Quirúrgico	Coeficiente de correlación	-,135	,348*	,385*	,210	-,162
		Sig. (bilateral)	,393	,024	,012	,181	,305
		N	42	42	42	42	42
	Tiempo de Osteotomía	Coeficiente de correlación	-,181	,480**	,322*	,316*	-,272
		Sig. (bilateral)	,250	,001	,038	,042	,082
		N	42	42	42	42	42
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	,165	-,239	,078	,060	-,112
		Sig. (bilateral)	,295	,127	,625	,708	,481
		N	42	42	42	42	42

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).



A partir de la tabla 69 vemos que para **el grupo** que ha recibido el **tratamiento** existe **relación lineal y positiva** entre **la dificultad quirúrgica** y las medidas de inflamación **TC y TP**, entre **el tiempo quirúrgico** tanto en **GO** como **TC**, y entre el **tiempo de ostectomía** y las tres variables de inflamación **GO, TC Y TP**.

Contrastes para el placebo (momento 2)

Tabla 70: Correlaciones para las variables quirúrgicas y toma de analgésicos grupo control a las 24 horas.

Correlaciones			Dolor a las 24 horas	GO2	TC2	TP2	AP2
Rho de Spearman	Dificultad Quirúrgica	Coeficiente de correlación	-,086	,167	,396*	,250	-,129
		Sig. (bilateral)	,598	,304	,011	,119	,427
		N	40	40	40	40	40
	Tiempo Quirúrgico	Coeficiente de correlación	-,296	,129	,176	-,293	
		Sig. (bilateral)	,063	,428	,277	,067	,005
		N	40	40	40	40	40
	Tiempo de Osteotomía	Coeficiente de correlación	-,028	,210	,402*	,166	-,149
		Sig. (bilateral)	,865	,194	,010	,306	,360
		N	40	40	40	40	40
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	-,379*	-,037	-,148	-,105	-,027
		Sig. (bilateral)	,016	,820	,363	,521	,871
		N	40	40	40	40	40

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

A partir de la tabla 70 vemos que para el grupo que ha recibido placebo **existe relación lineal y negativa** entre **el tiempo quirúrgico y la apertura** y entre la **toma de analgésicos y la percepción del dolor** a las 24 horas. Existe una **relación lineal positiva** tanto para **el tiempo de ostectomía** como para **la dificultad quirúrgica y TC**.



Contrastes para el tratamiento (momento 3)

Tabla 71: Correlaciones para las variables quirúrgicas y toma de analgésicos grupo AH a los 7 días.

Correlaciones			Dolor a las 168 horas	GO3	TC3	TP3	AP3
Rho de Spearman	Dificultad Quirúrgica	Coeficiente de correlación	,007	,140	,432**	,383*	-,027
		Sig. (bilateral)	,967	,375	,004	,012	,866
		N	42	42	42	42	42
	Tiempo Quirúrgico	Coeficiente de correlación	-,327*	,068	,495**	,353*	-,485**
		Sig. (bilateral)	,034	,668	,001	,022	,001
		N	42	42	42	42	42
	Tiempo de Osteotomía	Coeficiente de correlación	-,091	,369*	,481**	,350*	-,426**
		Sig. (bilateral)	,565	,016	,001	,023	,005
		N	42	42	42	42	42
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	,224	,043	,139	,079	-,053
		Sig. (bilateral)	,153	,786	,379	,620	,738
		N	42	42	42	42	42

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

A partir de la tabla 71 vemos que para el grupo que ha recibido el tratamiento **existe relación lineal y positiva** entre la **dificultad quirúrgica** y las medidas de inflamación **TC y TP**; esta relación también existe para el **tiempo quirúrgico** y entre el **tiempo de osteotomía** y las tres variables de inflamación **GO, TC Y TP**. También se observa una **relación lineal y negativa** entre **AP** y el **tiempo quirúrgico** y el tiempo de osteotomía.



Contrastes para el placebo (momento 3)

Tabla 72: Correlaciones para las variables quirúrgicas y toma de analgésicos grupo control a los 7 días.

			Correlaciones				
			Dolor a las 172 horas	GO3	TC3	TP3	AP3
Rho de Spearman	Dificultad Quirúrgica	Coeficiente de correlación	,166	,201	,364*	,333*	,224
		Sig. (bilateral)	,307	,214	,021	,036	,165
		N	40	40	40	40	40
	Tiempo Quirúrgico	Coeficiente de correlación	-,134	,355*	,086	-,293	-,087
		Sig. (bilateral)	,409	,025	,600	,067	,593
		N	40	40	40	40	40
	Tiempo de Osteotomía	Coeficiente de correlación	,182	,189	,300	,163	-,177
		Sig. (bilateral)	,260	,242	,060	,313	,274
		N	40	40	40	40	40
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	-,308	,122	-,139	-,023	,030
		Sig. (bilateral)	,053	,453	,391	,886	,855
		N	40	40	40	40	40

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

A partir de la tabla 72 vemos que para el grupo que ha recibido placebo **existe una relación lineal positiva** entre la **dificultad quirúrgica** y las medidas de inflamación **TC Y TP**, y para el **tiempo de quirúrgico y GO**.



VI. 2.2.3 EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DOLOR: CONTRASTES

En esta parte del estudio mostraremos la evolución temporal del dolor, aunque el número de observaciones se ha incrementado considerablemente, lo que hace tediosamente legible el gráfico, aunque es orientativo en cuanto a la tendencia. Observamos marcada en rojo la línea correspondiente al dolor medio por momentos.

Trataremos de contrastar si el dolor es similar para ambos grupos, tratamiento y placebo, y la posible incidencia de la toma de analgésicos en cuanto a los niveles de dolor.

Evolución temporal del dolor

Comenzaremos este análisis mostrando la evolución temporal del dolor en cada uno de los pacientes mediante dos gráficos (figuras 39 y 40). El primero muestra los pacientes a los que se les ha suministrado el tratamiento, y el segundo; los correspondientes al placebo:

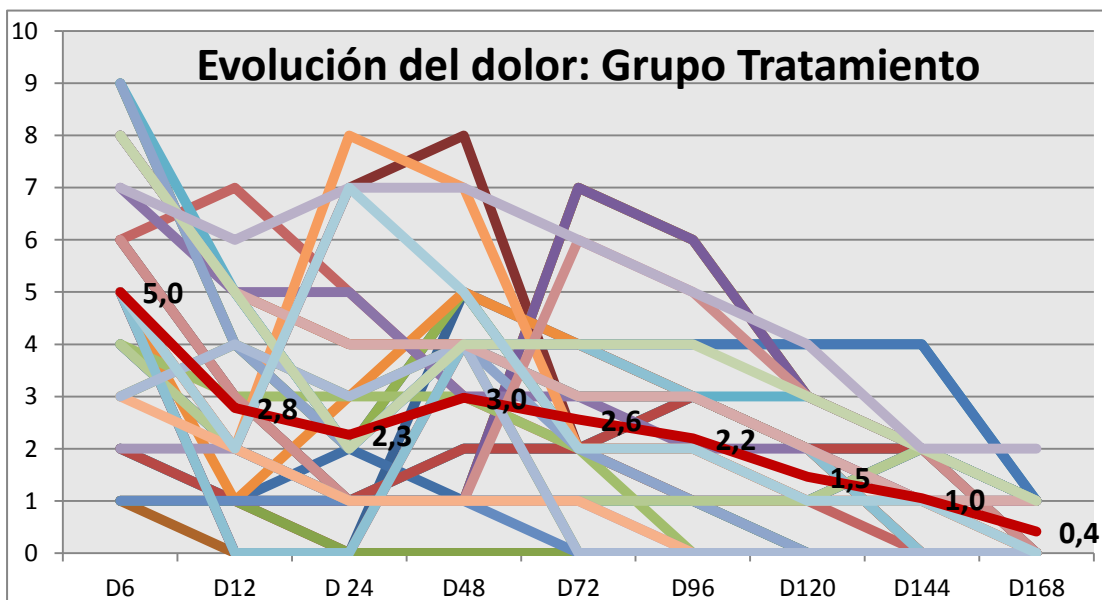


Figura 39. Evolución temporal del dolor para el grupo AH.

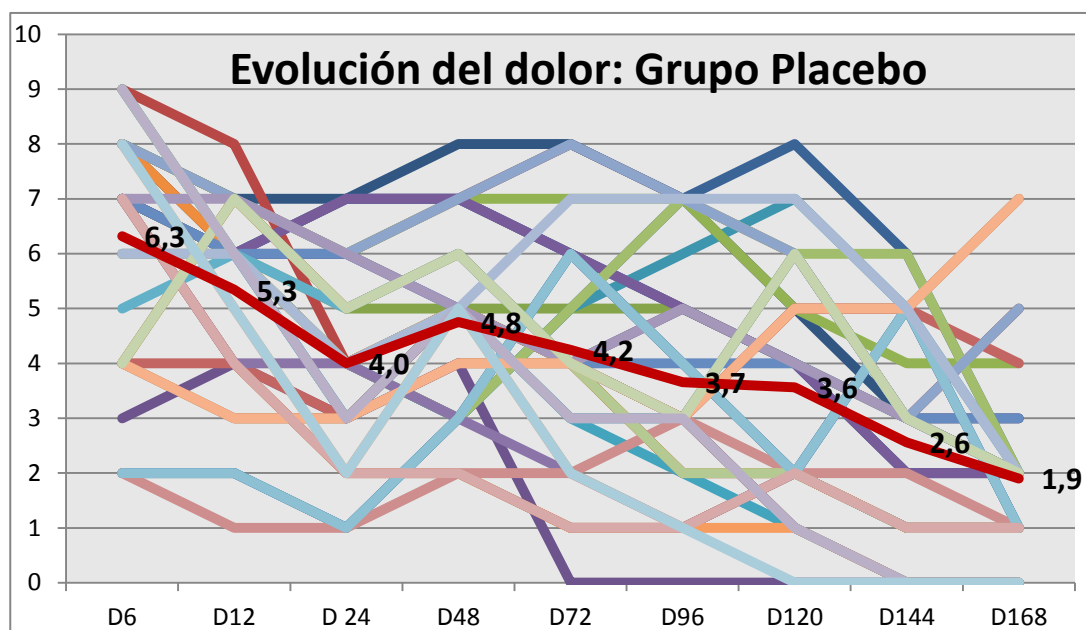


Figura 40. Evolución temporal del dolor para el grupo control.

En los gráficos anteriores vemos que, en el caso de los pacientes con tratamiento, existe una mayor tendencia decreciente mayor que para el caso de los pacientes a los que se les suministró el placebo (figuras 39 y 40).

A partir de este análisis visual, podemos concluir que **el dolor decrece** de forma más clara **en los pacientes con tratamiento** que para los que se les suministró placebo.



Tabla 73: Dolor medio por grupos.

	Rango promedio	Placebo	Tratamiento	Media muestral
D6	7,53	6,39	5	5,69
D12	6,11	5,32	2,8	4,06
D 24	4,47	4	2,3	3,15
D48	5,84	4,87	3	3,93
D72	5,24	4,27	2,60	3,43
D96	4,89	3,71	2,20	2,95
D120	4,71	3,63	1,50	2,56
D144	3,82	2,62	1,20	1,91
D168	2,39	1,97	0,40	1,18

En la tabla 73 podemos observar los valores medios para los diferentes mediciones del dolor en los distintos grupos del estudio; tratamiento y placebo. Así como, el dolor medio muestral.

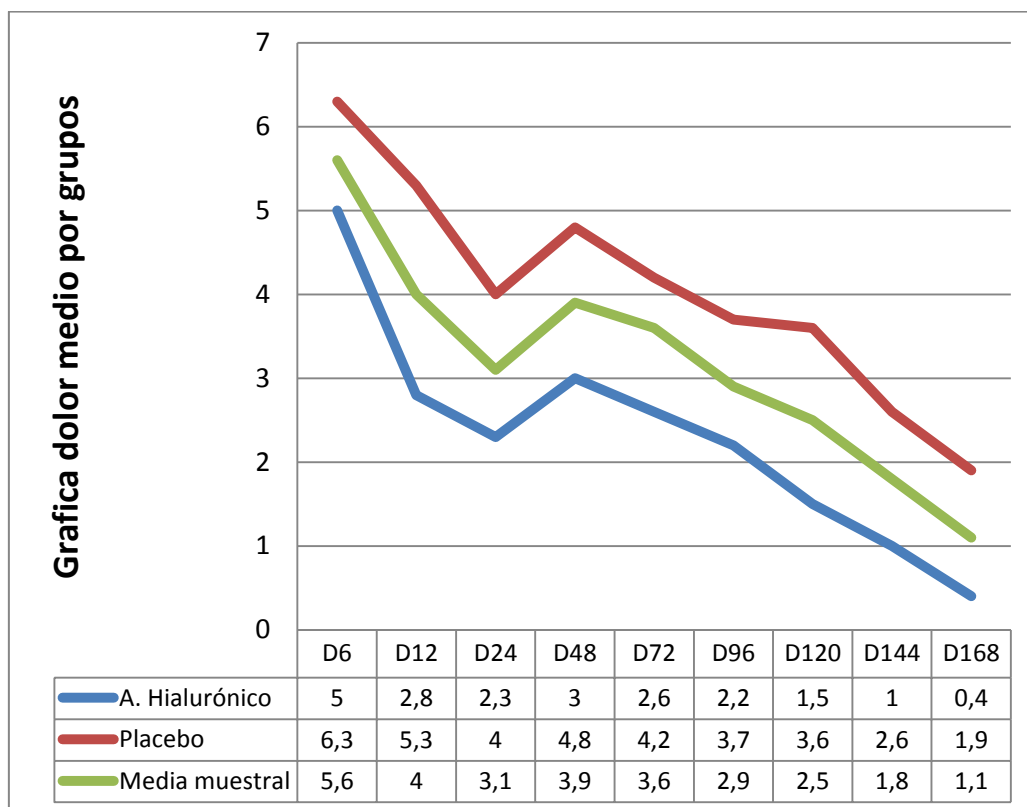


Figura 41. Gráfica de rango medio de dolor por grupos.

Incidencia de los analgésicos

En esta parte del estudio realizaremos la transformación de las variables medidoras del dolor en una única variable (media de todos los valores) ya que como medidor del número de analgésicos únicamente tenemos una variable que cuantifica el número total de analgésicos ingeridos.

En primer lugar, mostramos los descriptivos de las variables que utilizaremos en esta parte del estudio:



Tabla 74: Descriptivos para el dolor y cantidad de analgésicos de rescate.

DESCRIPTIVOS

	Dolor Medio		Cantidad de Analgésicos	
	Placebo	Tratamiento con Ácido Hialurónico	Placebo	Tratamiento con Ácido Hialurónico
Media	4,075	2,308	4,175	2,310
I.C. (media)	3,678	1,946	3,174	1,748
95%	4,471	2,669	5,176	2,871
Mediana	4,220	2,500	4,000	2,000
Varianza	1,537	1,346	9,789	3,243
Desv. típ.	1,240	1,160	3,129	1,801
Mínimo	1,560	0,110	0,000	0,000
Máximo	6,330	5,110	10,000	9,000
Rango	4,770	5,000	10,000	9,000
Amplitud	2,028	1,660	5,000	3,000
Asimetría	-0,077	-0,055	0,374	1,404
Curtosis	-0,632	-0,373	-1,192	3,144
C.V.	2,308	4,175	2,310	0,000

Observamos que tanto el dolor medio como la cantidad media de analgésicos es mayor para el grupo placebo.

Continuamos testeando la normalidad de las variables:

H_0 : La muestra se comporta de forma normal.

Tabla 75: Pruebas de normalidad para dolor medio y cantidad de analgésicos.

Pruebas de normalidad							
	Tratamiento vs Placebo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dolor Medio	Placebo	,091	40	,200*	,976	40	,535
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,093	42	,200*	,972	42	,381
Cantidad de Analgésicos	Placebo	,207	40	,000	,907	40	,003
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,259	42	,000	,853	42	,000

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.



Observamos que la muestra correspondiente a la cantidad de analgésicos no se comporta de forma normal.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No Existen relación entre el dolor y el número de analgésicos.

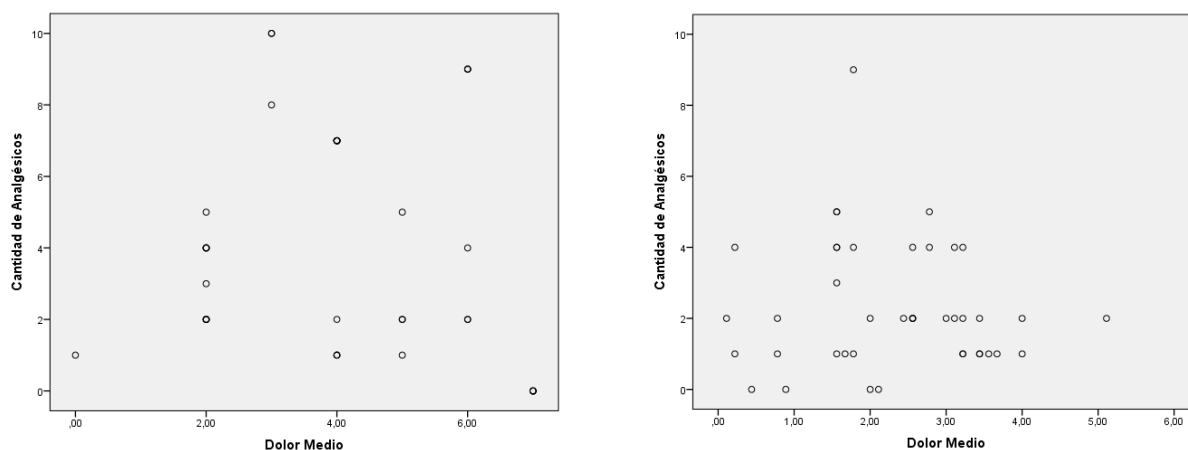
Tabla 76: Correlaciones entre dolor y analgésicos grupo placebo.

			Dolor Medio	Cantidad de Analgésicos
Rho de Spearman	Dolor Medio	Coeficiente de correlación	1,000	-,170
		Sig. (bilateral)	.	,294
		N	40	40
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	-,170	1,000
		Sig. (bilateral)	,294	.
		N	40	40

Tabla 77: Correlaciones entre dolor y analgésicos grupo tratamiento.

			Dolor Medio	Cantidad de Analgésicos
Rho de Spearman	Dolor Medio	Coeficiente de correlación	1,000	-,087
		Sig. (bilateral)	.	,583
		N	42	42
	Cantidad de Analgésicos	Coeficiente de correlación	-,087	1,000
		Sig. (bilateral)	,583	.
		N	42	42

En ninguno de los casos existe relación lineal. Mostraremos los siguientes gráficos de dispersión para visualizar la posible existencia de otro tipo de relación:



Figuras 42 a y b. Gráficos de dispersión para valorar la relación entre dolor y analgésicos grupo tratamiento y placebo.

No observamos ningún comportamiento conocido en ninguna de las nubes de puntos, por lo que **concluimos negando la relación entre analgésicos y dolor.**

Contraste para el dolor por grupos

Tabla 78: Contrastes para la evaluación del dolor en los diferentes momentos entre grupos.

Estadísticos de prueba ^a					
	Dolor a las 6 horas	Dolor a las 12 horas	Dolor a las 24 horas	Dolor a las 48 horas	Dolor a las 72 horas
U de Mann-Whitney	604,000	280,500	421,000	388,500	463,000
W de Wilcoxon	1507,000	1183,500	1324,000	1291,500	1366,000
Z	-2,209	-5,251	-3,932	-4,252	-3,551
Sig. asintótica (bilateral)	,027	,000	,000	,000	,000
	Dolor a las 96 horas	Dolor a las 120 horas	Dolor a las 144 horas	Dolor a las 168 horas	Dolor Medio
U de Mann-Whitney	538,000	412,000	473,500	333,500	259,500
W de Wilcoxon	1441,000	1315,000	1376,500	1236,500	1162,500
Z	-2,846	-4,042	-3,485	-4,956	-5,390
Sig. asintótica (bilateral)	,004	,000	,000	,000	,000

Concluimos indicando que existen diferencias estadísticamente significativas para el dolor en todos los momentos, entre el tratamiento y placebo.



Dolor vs inflamación

Una vez mostrados los estadísticos y testeada la normalidad de las variables, pasamos a contrastar. En este caso toda esta información ya ha sido vista con anterioridad.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen relación entre el dolor y la inflamación.

Tabla 79: Correlaciones entre el dolor y la inflamación en el grupo de tratamiento.

			GO2	TC2	TP2	AP2
Tratamiento	Dolor a las 24 horas	Coefficiente de correlación	,151	,000	,079	-,223
		Sig. (bilateral)	,339	1,000	,621	,156
		N	42	42	42	42
	Dolor a las 168 horas	Coefficiente de correlación	,043	-,115	-,082	,283
		Sig. (bilateral)	,787	,470	,606	,070
		N	42	42	42	42

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 80: Correlaciones entre el dolor y la inflamación en el grupo control.

			GO2	TC2	TP2	AP2
Placebo	Dolor a las 24 horas	Coefficiente de correlación	-,049	-,022	-,075	,145
		Sig. (bilateral)	,762	,891	,647	,371
		N	40	40	40	40
	Dolor a las 168 horas	Coefficiente de correlación	-,073	-,116	-,068	,281
		Sig. (bilateral)	,656	,474	,679	,079
		N	40	40	40	40

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

En ningún caso encontramos relación lineal entre dolor e inflamación, aunque únicamente podemos asegurar que no existe relación lineal.



VI. 2.3 OBJETIVO PRINCIPAL: EFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

En esta parte del estudio vamos a contrastar, en función de los datos, si existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo evaluado en función de las distintas variables medidoras de la inflamación.

Antes de comenzar con el contraste, mostraremos los descriptivos de las variables.

Comenzamos asumiendo la posible influencia del momento de medición de la inflamación (contrastado con anterioridad). Por ello, para evaluar la posible influencia del tratamiento, realizaremos todos los contrastes para cada una de las medidas de inflamación en los tres grupos definidos por cada uno de los momentos 1, 2 y 3 correspondientes a los días 0, 1 y 7 respectivamente.

Descriptivo-exploratorio

En la tabla de descriptivos por momentos (ANEXO 4) mostramos los distintos valores para las seis variables de referencia medidoras de la inflamación en los tres momentos en que han sido medidas y divididas por pacientes con y sin tratamiento.

A continuación, mostramos una tabla resumen con las medias:

Tabla 64: Descriptivos para las variables principales en los diferentes momentos de medición.

DESCRIPTIVOS; media								
	GO		TC		TP		AP (TRISMO)	
	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat
día 0	10,553	10,429	11,263	11,219	15,083	14,881	4,935	4,945
día 1	11,120	10,843	11,635	11,588	15,610	15,283	3,378	3,802
día 7	10,645	10,510	11,338	11,276	15,150	15,019	4,313	4,381

De forma general, y como análisis intuitivo, podemos indicar que no se observan grandes diferencias entre las medias de los tratamientos y los placebos para las distintas medidas de inflamación.



No podemos fiarnos de este análisis, aunque nos guiará a la hora de realizar los contrastes.

Continuamos planteando los siguientes contrastes de hipótesis:

H_0 : No existen diferencias entre tratamiento y placebo para cada medidor inflamatorio.

Mostraremos los resultados en las siguientes tablas (tablas 81, 82 y 83), dividiendo los resultados en los diferentes momentos de medición y de forma conjunta:

Contrastes entre grupos tratamiento y placebo

Tabla 81: Contrastes para valorar si existen diferencias significativas entre tratamiento y placebo para las variables inflamatorias en el momento 1.

Estadísticos de prueba ^a				
	GO	TC	TP	AP
U de Mann-Whitney	780,500	826,000	797,500	840,000
W de Wilcoxon	1683,500	1646,000	1700,500	1743,000
Z	-,558	-,131	-,399	,000
Sig. asintótica (bilateral)	,577	,896	,690	1,000

a. Variable de agrupación: Tratamiento vs Placebo.

Tabla 82: Contrastes para valorar si existen diferencias significativas entre tratamiento y placebo para las variables inflamatorias en el momento 2 (24 horas).

Estadísticos de prueba ^a				
	GO2	TC2	TP2	AP2
U de Mann-Whitney	736,500	821,500	741,000	583,000
W de Wilcoxon	1639,500	1641,500	1644,000	1403,000
Z	-,966	-,173	-,924	-2,388
Sig. asintótica (bilateral)	,334	,863	,355	,017

a. Variable de agrupación: Tratamiento vs Placebo.



Tabla 83: Contrastes para valorar si existen diferencias significativas entre tratamiento y placebo para las variables inflamatorias en el momento 3 (7días).

Estadísticos de prueba ^a				
	GO3	TC3	TP3	AP3
U de Mann-Whitney	751,500	828,000	788,000	811,500
W de Wilcoxon	1654,500	1731,000	1608,000	1631,500
Z	-,823	-,112	-,485	-,266
Sig. asintótica (bilateral)	,410	,911	,628	,791

a. Variable de agrupación: Tratamiento vs Placebo.

En las tablas anteriores (tabla 81, 82 y 83) mostramos los resultados del test paramétrico de Mann-Whitney para muestras no paramétricas. Observamos que **no existen diferencias** estadísticamente significativas **entre tratamiento y placebo para ninguno de los medidores de inflamación. Excepto para la apertura a las 24 horas**, presentando menor trismo **los pacientes que reciben AH**.

Contraste para el dolor por grupos

Como ya vimos en la tabla 78 podemos observar cómo se comparan los diferentes momentos de medición del dolor entre los dos grupos, tratamiento con ácido hialurónico vs placebo:

Tabla 78: Contrastes para la evaluación del dolor en los diferentes momentos entre grupos.

: Estadísticos de prueba ^a					
	Dolor a las 6 horas	Dolor a las 12 horas	Dolor a las 24 horas	Dolor a las 48 horas	Dolor a las 72 horas
U de Mann-Whitney	604,000	280,500	421,000	388,500	463,000
W de Wilcoxon	1507,000	1183,500	1324,000	1291,500	1366,000
Z	-2,209	-5,251	-3,932	-4,252	-3,551
Sig. asintótica (bilateral)	,027	,000	,000	,000	,000



	Dolor a las 96 horas	Dolor a las 120 horas	Dolor a las 144 horas	Dolor a las 168 horas	Dolor Medio
U de Mann-Whitney	538,000	412,000	473,500	333,500	259,500
W de Wilcoxon	1441,000	1315,000	1376,500	1236,500	1162,500
Z	-2,846	-4,042	-3,485	-4,956	-5,390
Sig. asintótica (bilateral)	,004	,000	,000	,000	,000

a. Variable de agrupación: Tratamiento vs Placebo.

Concluimos indicando que existen diferencias estadísticamente significativas para el dolor en todos los momentos, entre el tratamiento y placebo.

También podemos observar en la figura 42 como en la tabla 74, que existen diferencias estadísticamente significativas entre la toma de analgésicos, siendo menor para el grupo que recibió ácido hialurónico que para el placebo. Podemos decir por tanto que el dolor medio y la cantidad de analgésicos media, es mayor para el grupo placebo que para el grupo experimental (figura 41 y 42).

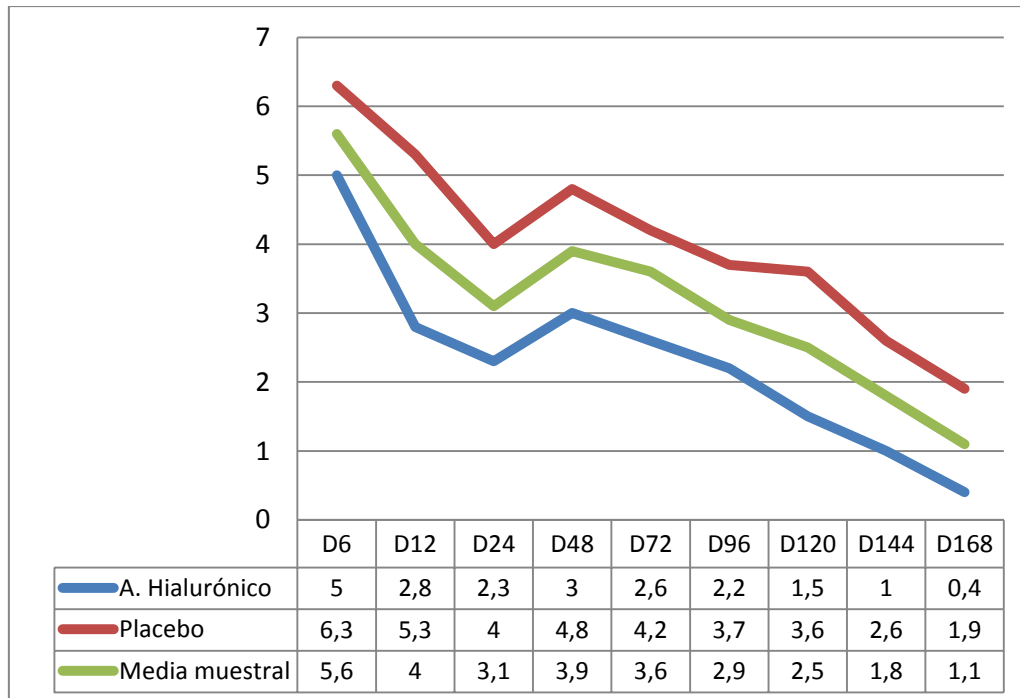


Figura 41. Gráfica de rango medio de dolor por grupos.

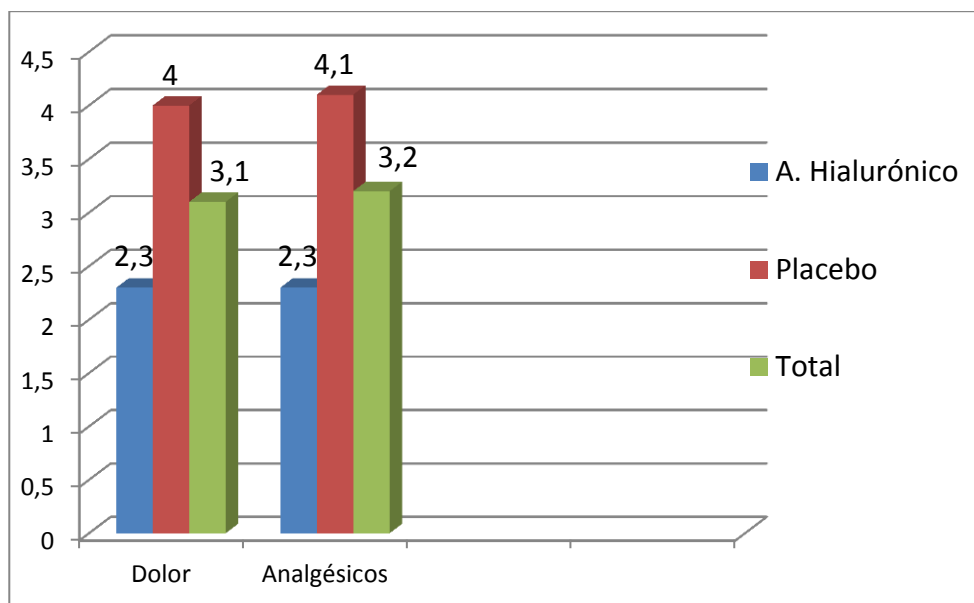


Figura 43. Medias de dolor y toma de analgésicos por grupos.

Complicaciones y reacciones adversas

Tabla 84: Incidencia de complicaciones y reacciones alérgicas.

Pacientes	Complicaciones Infecciosas	Complicaciones Hemorrágicas	Reacciones Adversas al AH
Grupo AH n=42	0%	2,3%	0%
Grupo control n=40	12,5%	7,5%	0%
Total N=82	4,8%	4,8%	0%

Al valorar la incidencia de complicaciones y reacciones adversas en nuestro estudio se observó un 12,5% (4 pacientes) de complicaciones infecciosas en el grupo control frente a un 0% del grupo AH. Las complicaciones hemorrágicas fueron un 7,5% (3 pacientes) en el grupo control frente a un 2,3% grupo tratamiento (1 paciente).



No hemos observado reacciones adversas ni efectos secundarios asociadas al AH, pero si tuvimos una reacción adversa a la medicación; una paciente del grupo control (2,5%) experimentó purito y habones cutáneos y tras acudir al médico fue asociado al tratamiento con amoxicilina (1,2% del total dela muestra).

Al preguntar a los pacientes por su apreciación por el producto; tanto si era agradable o desagradable al gusto, como la facilidad o dificultad en la forma de aplicación, los pacientes contestaron:

- Al 100% les pareció agradable al gusto.
- Al 15% difícil de aplicar (6 pacientes) grupo control.
- Al 21,4% difícil de aplicar (9 pacientes) en grupo experimental.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

VII. DISCUSIÓN





VII. DISCUSIÓN:

Son numerosos los estudios y publicaciones realizados para encontrar la terapia más adecuada en el control de la tríada típica de efectos postoperatorios que sufren los pacientes tras la cirugía del tercer molar inferior, perjudicando seriamente su calidad de vida y en ocasiones produciendo bajas laborales.¹

El proceso inflamatorio que acontece tras la extracción de un tercer molar se produce combinado con varios signos y síntomas⁶⁵:

1. Edema o hinchazón en la zona de la cirugía: es causado por acumulación de líquidos en los tejidos y se define como “agrandamiento de órganos, piel u otras partes del cuerpo”. Su pico máximo se produce a las 48-72h después de la intervención.

2. Trismo: “contracción de los músculos masticatorios que dificultan la apertura de la boca”. Tras un periodo de 48-72 horas de la cirugía es cuando se puede observar la mayor limitación de la apertura bucal del paciente, coincidiendo con el momento de mayor edema en la zona.

3. Dolor: el dolor es un síntoma subjetivo. “Experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o aparente de los tejidos bucofaciales”.⁶⁶
El dolor es más intenso unas horas después de finalizar la extracción y va disminuyendo según pasan los días.

Los cirujanos bucales son conscientes de que deben prescribir los tratamientos más efectivos para aliviar tanto las consecuencias de la intervención de los terceros molares inferiores retenidos como sus posibles complicaciones. Muchos clínicos han puesto de manifiesto la necesidad de mejorar el control de la inflamación, el dolor y el trismo en los pacientes que se someten a esta cirugía. Por todo ello, se han valorado diferentes medicamentos, sobre todo antiinflamatorios, analgésicos, antibióticos, antisépticos, sustancias naturales, entre otros. Con distintas pautas y formas de aplicación, sistémicas o tópicas.⁶⁷



Los fármacos más estudiados han sido los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los corticoides, por sus conocidas propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Pero dichos fármacos no están exentos de efectos secundarios.^{68, 69}

En el caso de los corticoides, los dos más utilizados son la dexametasona y metilprednisolona.^{10,69} Sus efectos secundarios son la supresión de la corteza suprarrenal, las infecciones, sobre todo las micóticas, adelgazamiento o atrofia de la piel y retraso en la cicatrización⁷⁰, aunque a nivel local y a las dosis que suelen utilizarse en la cirugía del tercer molar no suelen producir estos efectos secundarios.⁷¹

Sobre el uso de los corticoides existen publicaciones con diferentes resultados.^{10, 69-73} La dexametasona en dosis de 1 mg cada 8 horas durante tres días fue comparada con 10 mg serrasopectidasa con la misma pauta, en un estudio clínico aleatorio a doble ciego en el que participaron 110 pacientes que precisaban de extracción de terceros molares impactados. Se midieron el dolor con una escala analógica visual (EVA), el trismo y la inflamación, y se obtuvieron resultados estadísticamente significativos $p < 0,001$, mejores para el dolor, la inflamación y el trismo en el grupo de dexametasona. Como analgésico de rescate usaron el paracetamol.⁷²

Simone et al.⁷³ en 2013 también estudiaron los efectos de dexametasona en dosis de 8 mg comparados con 50 mg diclofenaco en su estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, en 54 pacientes de edades comprendidas entre 16-28 años de ambos sexos. Para medir el dolor se usó la escala EVA y se obtuvieron valores medios de dolor significativamente menores para el grupo de dexametasona (1,7) que para diclofenaco (2,6) y placebo (3,0) $p < 0,005$. Como analgésico de rescate se utilizó el paracetamol. La dexametasona a estas dosis e incluso a dosis más altas no suele tener efectos adversos y se puede administrar a dosis única, ya que es un fármaco con una vida media larga de unas 36-54 horas aproximadamente.⁷⁴



Koçer et al.⁷⁵ en 2014, compararon la metilprednisolona y la dexametasona por vía intravenosa a dosis de 1,5 mg/kg en pacientes con cordales impactados y obtuvieron mejores resultados con metilprednisolona, mejor efecto sobre el edema y el trismo, pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto al control del dolor. Es importante dar una dosis suficiente pero mínima para controlar la inflamación y minimizar los efectos secundarios. En otros estudios se pautan dosis de 40/80 mg de metilprednisolona, favoreciendo la aparición de efectos secundarios; por ello se prefiere utilizar una dosis de 20 mg, ya que se obtienen los mismos resultados y se minimizan los efectos no deseados.

Más recientemente en 2016, el grupo de Paiva-Oliveira et al.⁷⁴ comparó una dosis única de 8 mg de dexametasona con 10 mg de ketorolaco. El ketorolaco es un fármaco antiinflamatorio que tiene una eficacia analgésica similar a la de los opioides y a los analgésicos de acción central y se administra junto con ellos para reducir sus efectos, como la depresión respiratoria, la retención urinaria, la sedación y las náuseas.

Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos en cuanto a la inflamación tanto a las 24 horas como a los 7 días, presentando menos trismo los pacientes que recibieron dexametasona frente a los que recibieron ketorolaco. El dolor se midió a las 2h, 6h, 12h, y 24 horas y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Los AINES son el otro bloque con mayor consumo (con y sin prescripción médica de los últimos diez años) y más publicaciones para el control de los principales signos y síntomas que aparecen tras la cirugía del tercer molar.⁷⁶ Estos poseen propiedades: antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Estas funciones se deben al bloqueo de la producción de prostaglandinas, implicadas en el proceso inflamatorio y en la sensibilización del dolor, entre otros.⁷⁷ Son los principales mediadores de la inflamación que se sintetizan a partir del ácido araquidónico, esto es posible gracias a que estos medicamentos actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) formada por tres isoformas COX-1, COX-2 y COX-3.⁷⁸



En el caso de los AINES, por tanto, puede decirse que sus efectos secundarios más conocidos son su potencial daño gástrico o posible efecto de sangrado por inhibición de agregación plaquetaria, en especial los AINES inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, como el diclofenaco sódico, que actualmente sigue siendo uno de los más utilizados a pesar de que surgieron otros fármacos nuevos en busca de evitar estos efectos adversos, como el aceclofenaco, que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX2) con buenos resultados clínicos.⁷⁹ Pero estos fármacos inhibidores selectivos de la COX2, como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y otros, les han aplicado fuertes restricciones a su uso en odontología, por asociarse a un aumento de trastornos cardiovasculares de tipo trombótico (infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares).⁸⁰

Otros fármacos como el ibuprofeno⁸¹ (Jain et al. 2012), el piroxicam⁶⁸ (Mojamand et al. 2012), ketorolaco⁸² (Hites et al. 2012), tramadol⁸³ (Kumart et al. 2011), han sido también estudiados para el control del dolor, el trismo y la inflamación postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía del tercer molar, con resultados adecuados y buena tolerancia por parte de los pacientes.

En nuestro estudio el antiinflamatorio de elección administrado a ambos grupos fue el diclofenaco sódico a dosis de 50 mg, con una pauta de uno cada 12 horas en vez de cada 8 horas para minimizar los efectos adversos y poder valorar de una forma más objetiva el efecto del AH. De los 82 pacientes del estudio, solo un paciente refirió daño gastrointestinal y manchas en la piel, y tras acudir a su médico de cabecera, aún no está claro si se debía al diclofenaco sódico o al antibiótico, pero posiblemente fue asociado al uso de la amoxicilina.

Entre los efectos secundarios asociados al diclofenaco sódico tenemos: dolor y/o pirosis a nivel estomacal, cefaleas, y mareos. Los efectos secundarios aumentan su gravedad si se toma durante largos períodos de tiempo y para diferentes enfermedades. Existe posibilidad de que se desencadenen accidentes cardiovasculares, úlceras gástricas hasta provocar hemorragias, la excitación, depresión, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y urticaria, hasta el choque anafiláctico si su uso no es el adecuado. La terapia con diclofenaco en la extracción de los cordales está contrasta con éxito,



disminuye la aparición del dolor postoperatorio y es bien tolerada al ser pautaada por un corto periodo de tiempo, 4 o 5 días pudiendo continuar si persisten los síntomas.⁸⁴ Por eso es interesante la asociación con el AH, para intentar disminuir la dosis diaria y el tiempo de administración.

El daño del diclofenaco a nivel de la mucosa gástrica es inferior al del ácido acetilsalicílico, pero superior al del ibuprofeno.⁸⁵ En el caso de la cirugía postextracción, se administra por vía oral a una dosis de 50-100 mg por día hasta un máximo de 150 mg. No debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico u otros AINES o en pacientes con asma, urticaria, en pacientes con problemas cardíacos o incluso en pacientes que tomen antiagregantes, anticoagulantes, corticosteroides, antiepilépticos (como la fenitoína), entre otros.⁸⁶

Se ha valorado el efecto como analgésico preventivo del diclofenaco sódico en muchos estudios y se justifica esta tendencia a favor de la premedicación, puesto que, de esta manera, se cubre la sensibilización central en el periodo de la cirugía y en el inicio del postoperatorio.

En un estudio aleatorio controlado con placebo y a triple ciego de Shah et al.⁸⁷ en 2013, seleccionaron una muestra de 60 pacientes a los cuales les administraron diclofenaco sódico 50 mg una hora antes de la intervención quirúrgica de extracción del tercer molar y tres veces al día durante cinco días, y lo compararon con un placebo administrado una hora antes de la cirugía seguido de diclofenaco sódico 50 mg uno cada 8 horas durante 5 días. En esta investigación se valoró la influencia de la premeditación analgésica, y se observan diferencias estadísticamente significativas de la percepción del dolor de los pacientes (EVA) al tercer y quinto día $p < 0,001$ (3,5 grupo experimental vs 5,1 grupo control al 3^{er} día, y 1,6 grupo experimental vs 3,6 grupo control al 5^o día).

Otros autores⁸⁸ han comparado los efectos del diclofenaco y del naproxeno en un estudio clínico a boca partida en 25 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 37 años (12 mujeres (48%) y 13 (52%) hombres) con necesidad de extracción de los molares inferiores bilaterales incluidos. Se les administro diclofenaco después de la extracción de los cordales izquierdos y naproxeno después de los cordales derechos.



No encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la analgesia (EVA) en los diferentes momentos ($p=0,2410$). Los pacientes recibieron la primera dosis 1 hora antes de la cirugía y continuaron durante 5 días cada 8 horas. Los valores medios de la percepción del dolor son similares en todos los momentos medidos tanto para el grupo naproxeno como diclofenaco.

Esteller Martínez et al.⁸⁴, realizaron un estudio en pacientes que necesitaban extracción de terceros molares inferiores incluidos, para comparar los efectos analgésicos del diclofenaco a dosis de 50 mg cada 8h frente a ibuprofeno de 600 mg cada 8h durante 4 días. En este estudio también se realizó premedicación, aunque en la publicación no se detalla la hora exacta en la que se comenzó a pautar. Todos los pacientes recibieron enjuagues de clorhexidina al 0.12% 3 veces al día por 7 días y terapia antibiótica con amoxicilina 750 mg cada 8h durante 4 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre ambos grupos, aunque el grupo diclofenaco reportó mayor toma de analgésicos de rescate para controlar el dolor.

La premedicación antiinflamatoria se ha estudiado ampliamente por diferentes grupos de estudios como se ha ido mencionado. Podemos destacar el equipo de Akbulut et al.⁸⁹ de la universidad de Ankara, que realizó una investigación clínica en 2014 comparando la acción de diferentes fármacos (naproxeno sódico, diclofenaco y etodolaco) durante 7 días como tratamiento de la extracción de un tercer molar mandibular, describiendo sus acciones en los tres síntomas típicos de la intervención: dolor, inflamación y trismo. La ingesta se produjo 1 hora antes de la cirugía en los 3 grupos, organizados cada uno con un tratamiento: grupo 1 etodolaco a 200 mg (Etorolac®); grupo 2 naproxeno sódico a 275 mg (Apranax®) y grupo 3 diclofenaco potásico a 50 mg. No se especifica en el estudio la pauta concreta postextracción, los pacientes también fueron tratados con amoxicilina 500 mg y enjuagues de clorhexidina. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la inflamación con respecto al grupo diclofenaco ($p=0.027$), siendo este superior frente a los otros dos medicamentos, los cuales no presentaron resultados con diferencias entre ellos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el tratamiento del trismo ($p > 0.05$) ni el dolor ($p > 0.05$) entre los tres grupos.



En nuestro estudio, y tras revisar los estudios publicados, ambos grupos recibieron diclofenaco sódico 50 mg cada 12 horas después de la cirugía. Se optó por no dar premedicación para poder valorar mejor el efecto de la aplicación de ácido hialurónico.

Por tanto, al grupo control se le prescribe diclofenaco sódico 50 mg cada 12 horas durante 5 días y la aplicación de un placebo cuatro veces al día. El grupo experimental recibió diclofenaco sódico 50 mg cada 12 horas durante 5 días más ácido hialurónico. Se pudieron observar diferencias en la percepción del dolor (EVA) por parte de los pacientes tanto en el estudio piloto, que fueron estadísticamente significativas (tablas 30 y 31) entre grupos a favor del grupo que recibió el AH; observándose en todos los momentos de medición a excepción de las 6 y 48 horas y siendo casi significativo $p=0,057$ a las 96 horas (4,11 para el grupo placebo vs 2,20 grupo estudio). Fue claramente significativo $p<0,05$ a las 12 horas (5,22 grupo placebo vs 2,3 grupo estudio) a las 24 horas (4,22 vs 1,9), a las 72 horas (4,67 vs 2,3), y al sexto día (valores 3,22 vs 1,2) y al séptimo día (2,67 vs 0,4). Y, en el estudio completo, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,00$) para todos los momentos de medición del dolor; (D6 5 vs 6,3 D12 2,8 vs 5,3 D24 2,3 vs 4 D48 3 vs 4,8 D72 2,6 vs 4,2 D96 2,2 vs 3,7 D120 1,5 vs 2,6 D168 0,4 vs 1,9) (tabla 73 y figura 41). Esto pone de manifiesto que los valores obtenidos son concordantes con los valores hallados en otros estudios en los que se ha usado 50 mg de diclofenaco sódico y que el ácido hialurónico unido al diclofenaco mejora el dolor postoperatorio de los pacientes.

Otro fármaco altamente utilizado es la clorhexidina a diferentes concentraciones (1%, 0,2%, 0,12%,), pero especialmente al 0,2%. Es el antiséptico que más se ha estudiado en la bibliografía.^{7, 90, 91} La mayoría de los estudios valoran su capacidad para prevenir las complicaciones postquirúrgicas de la intervención, como la alveolitis, pero también se ha visto en un estudio prospectivo de boca partida que el dolor es significativamente menor en los pacientes que usan enjuague de clorhexidina tras la intervención, con respecto al lado que no lo hacen, obteniendo porcentajes del 12% de dolor severo frente a un 0% en el grupo de clorhexidina. Todos los pacientes recibían diclofenaco sódico 50 mg cada 8 horas durante 3 días.⁹¹



Barajas–Cortes⁷ et al. en 2011 también estudian el efecto de la clorhexidina como posible analgésico en un estudio de 70 pacientes, de los cuales 35 recibieron clorhexidina al 0,12% justo después de la intervención y cada 6 horas hasta el tercer día, mientras los otros 35 recibieron ketorolaco 10 mg con la misma pauta. Se utilizó una escala EVA a las 6, 12, 18, 24, 28 y 72 horas. El dolor fue estadísticamente significativamente menor $p < 0.05$ para el grupo de clorhexidina entre las 6 horas y las 72 horas. En nuestro estudio, se aplicó el AH en vez de clorhexidina también cada 6 horas, 4 veces al día para valorar su efecto analgésico y evitar los efectos adversos de la clorhexidina.

El ácido hialurónico se está utilizando en muchos campos de la odontología gracias a sus propiedades descritas en diferentes artículos, como ya hemos desarrollado ampliamente en la introducción: en especial la viscoelasticidad y la resistencia a la tensión, el efecto cicatrizante, antibacteriano, antifúngico, hidratante, lubricante, amortiguador y sus propiedades antiinflamatorias, antiedematosas y analgésicas. A esto se le suman sus características de biocompatibilidad, biodegradable, carece de inmunogenicidad, ni efectos secundarios, ni adversos conocidos en su forma tópica,^{12-18,63} lo que le hace atractivo frente a otros medicamentos como los AINES o corticoides, que sí pueden presentar efectos adversos. O, incluso la clorhexidina ya que el AH es prácticamente insípido y de fácil aplicación, no produce cambios en el sabor ni tinciones en los dientes tras su aplicación.¹²⁻¹⁸

VII.1 ÁCIDO HIALURÓNICO E INFLAMACIÓN GINGIVAL

La gingivitis es una enfermedad inflamatoria localizada o generalizada a nivel de la encía. Clínicamente una encía sana se caracteriza por un equilibrio dinámico entre la placa dental y la respuesta inmunoinflamatoria. La inflamación gingival es muy dependiente del grado de higiene oral del paciente, además, el proceso inflamatorio está relacionado con una actividad aumentada de enzimas catabólicas en los tejidos gingivales, como son las proteasas y en mayor grado las enzimas lisosomiales y las peroxidasas.⁹²



El AH tiene una función prioritaria en cuanto a la red de proteoglicanos que constituye la matriz extracelular, que le proporciona la típica consistencia firme de la encía sana. Se ha demostrado que tanto en la patología gingival como en la periodontal se observa una pérdida de los componentes básicos normales que forman el AH endógeno y esto traslada a un fallo estructural de la encía con la subyacente pérdida de sus características y aspecto normales.⁹³

Diferentes publicaciones han demostrado que en una encía inflamada no solo se observa una desestructuración en la matriz extracelular, sino que también aparece un descenso en la concentración de AH endógeno en el líquido crevicular de forma notable. Por tanto, una encía inflamada contiene menos AH que una encía sana en su líquido crevicular, y éste puede incluso desaparecer totalmente en pacientes con periodontitis necrotizante. La causa principal es la acción enzimática por parte de las bacterias presentes en estas patologías que son capaces de segregar hialuronidasas, que destruyen las cadenas de AH. Por tanto, se pueden utilizar los niveles de AH presentes en el fluido crevicular como un importante marcador diagnóstico de inflamación gingival.³⁴

Por todo ello, las investigaciones clínicas se han centrado en la búsqueda de un producto tópico eficaz a la hora de tratar la inflamación gingival y que sea bien tolerado por parte de los pacientes. El AH parece ser una buena alternativa a los fármacos clásicamente utilizados en el campo de la odontología.¹³

Para el tratamiento de la gingivitis, los estudios han demostrado la efectividad de los geles de alto peso molecular de AH, gracias a las propiedades antiinflamatorias, antiedematosas, y proregenerativas del ácido hialurónico, como ya conocemos. El producto es fácil de aplicar por su alta viscosidad, provocando un contacto prolongado con la mucosa, es agradable para los pacientes, mejora notoriamente los síntomas de forma rápida y es altamente biocompatible.¹³

De los estudios pioneros sobre la autoaplicación del ácido hialurónico de forma tópica utilizado para los tejidos orales se puede mencionar el de Vangelisnti¹³ el at. en 1997, en el que se seleccionaron 10 pacientes con gingivitis y se usó AH al 0,2% en gel tópico; se demostró un efecto antiinflamatorio del gel de AH rápido y bueno al mejorar



la sintomatología en el 90% de los casos, siendo visible incluso a partir del segundo día y más notable a partir del cuarto. Se valoraron las características del producto como antiinflamatorio, pero también en cuanto a aceptabilidad y tolerabilidad sensorial por parte de los pacientes, el cual fue bien tolerado, y no se encontraron efectos adversos en los pacientes. Nuestro estudio también valora esta cuestión por parte de los pacientes con dos preguntas sencillas: 1) si el producto es agradable de aplicar y sin dolor o es desagradable e irritante y, 2) si resulta fácil o difícil su aplicación. Todos los pacientes respondieron que les resultó agradable al gusto y no doloroso. Al preguntar por la aplicación del producto a todos, excepto a 8 pacientes en el caso del grupo estudio (1,9%) y a 6 en el grupo control (1,5%), les pareció fácil de aplicar (>80% en ambos casos).

Jentsch et al.⁹² en 2003 realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego para comprobar el efecto antiinflamatorio de un gel de ácido hialurónico en la terapia de la gingivitis inducida por placa como suplemento a una correcta higiene oral. Se midieron el índice de placa (IP) de Silness y Loë, índice de placa de Turesky, índice de sangrado (IS) de Mühlemann y variables en el fluido crevicular (peroxidasas y lisozimas) tanto al principio del estudio como a los 4, 7, 14 y 21 días. El tamaño muestral era de 50 hombres con gingivitis divididos en 2 grupos: uno recibió un gel placebo y el otro un gel de ácido hialurónico a 0,2% 2 veces al día. No recibieron tratamiento periodontal coadyuvante durante el estudio. Se recogió una muestra de fluido gingival para estudiar la tasa de actividad de las enzimas lisozimas y peroxidasas. Los resultados muestran una mejora significativa en los signos clínicos del grupo que recibió AH, tanto en los dos IP a partir del 4 día y en IS después de 7 días. La actividad de peroxidasas y lisozimas disminuye en el grupo experimental y no hubo cambios significativos en el grupo que recibió el placebo, donde no se registraron cambios hasta los 7 y 21 días con una disminución únicamente de la peroxidasa. Con este estudio se demuestran los efectos antiinflamatorios y antiedematosos del gel de AH utilizado en la terapia de la gingivitis inducida por placa.

Giurgiu et al.⁹⁴ en su estudio también reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de AH en cuanto a IP e IS, que como se ha ido observando son los índices de referencia más utilizados en los diferentes estudios para medir el grado de



inflamación gingival, concluyendo que el tratamiento con AH influye positivamente en estos valores.

En 2010, Rodríguez et al.⁹⁰ publicaron un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de un colutorio de ácido hialurónico al 0,2%, comparado con un colutorio de clorhexidina al 0,2% y a un placebo. El tamaño muestral fue de 45 pacientes sin enfermedades asociadas; se dividieron en tres grupos que realizaron enjuagues con uno de los colutorios durante 1 minuto dos veces al día durante 4 días. El IP se apuntó, antes y después de los 4 días de tratamiento. Los resultados mostraron un índice de placa significativamente más bajo para los grupos ácido hialurónico o clorhexidina en comparación con el placebo. Pero no existieron diferencias estadísticamente significativas en clorhexidina y ácido hialurónico, respecto a su acción antiplaca. No se reportaron diferencias significativas entre los 3 grupos respecto al IS. Los autores reseñan que, como el uso de la clorhexidina a largo plazo puede causar efectos secundarios, como tinciones en los dientes o cambios en el sabor, el AH puede ser una alternativa al tratamiento de la gingivitis inducida por placa si el tratamiento va a prolongarse en el tiempo.

Más recientemente se han realizado estudios clínicos del AH en pacientes con gingivitis, en los que también se evidenciaron una mejora estadísticamente significativa ($p > 0,05$) de los parámetros clínicos e inflamatorios en los pacientes con gingivitis que usaron AH al 0,2% de forma tópica frente a los controles, como en el estudio de Sapna y Vandana⁹⁵ en 2011 en una muestra de 40 pacientes en grupos paralelos y el de Popovska et al.⁹⁶ en 2012 con una muestra de 28 pacientes con diseño de boca partida.

Sin embargo, otros autores como Bevilacqua et al.⁹⁷ en 2012 no evidencian mejoras significativas en el IP ni observan actividad inmunológica significativa sobre lisozimas y actividad de la peroxidasa ni sobre otros factores inflamatorios como (PGE2, IgG, C3) tras la aplicación de AH. Las enzimas relacionadas con actividad inflamatoria como las peroxidasas se caracterizan tanto la infiltración de neutrófilos como el grado de severidad de la patología gingival y periodontal. La acción moduladora del AH sobre los polimorfonucleares, tanto *in vitro* como *in vivo*, es todavía dudosa porque se han reportado ambos efectos inhibitorios y estimuladores.



Esto concuerda también con lo descrito por Park et al.⁹⁸ ya que tampoco refieren observar ningún efecto sobre lisozimas y actividad de la peroxidasa por parte del AH.

Por tanto, se puede afirmar, que la mayoría de los estudios^{13, 92-97, 99} concuerdan que el uso del gel de AH produce una mejoría clínica de la inflamación gingival sobre todo reduciendo significativamente el índice de sangrado a partir del séptimo día de aplicación del gel, que, según las indicaciones del fabricante, ha de ser aplicado dos o más veces al día y por un tiempo de 3-4 semanas.

Pero existe controversia en cuanto al índice de placa y otros medidores inflamatorios, como pueden ser las diferentes enzimas como las peroxidases o las lisozimas a la hora de valorar sus efectos ya que existen publicaciones en las que se aprecia mejoría y en otras no, pudiendo estas diferencias depender del diseño del estudio o la pauta o forma de administración.^{97, 98}

VII.2 ÁCIDO HIALURÓNICO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Como se ha podido constatar en diferentes publicaciones, el ácido hialurónico ha demostrado tener resultados positivos en el tratamiento de la gingivitis^{13, 92-97, 99}; por lo que se continuó con numerosos ensayos clínicos para evaluar sus posibles efectos en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria destructiva de origen infeccioso que causa un daño de los tejidos de sostén del diente dejándolo sin soporte y causando alveolitis; si no es tratada puede llevar a complicaciones serias para el paciente como pérdida de hueso, movilidad dentaria y finalmente avulsión dentaria.³⁴ Uno de los factores etiológicos de la enfermedad periodontal es la biopelícula de origen bacteriano. Pero, los mecanismos de respuesta del huésped juegan un papel muy importante en su desarrollo y su progresión, junto a los factores sistémicos y locales que producen una inflamación crónica en los tejidos.^{94, 100}

El AH se ha identificado en todos los tejidos periodontales en diferentes



concentraciones, tanto en los tejidos mineralizados como en los no mineralizados, estando este más presente en la encía y en el ligamento periodontal en comparación con tejidos como el cemento o el hueso.⁵¹

En la bolsa periodontal existe una placa bacteriana compleja con una multitud de enzimas que contribuyen al proceso degenerativo, entre las cuales está presente la hialuronidasa, la cual afecta a la permeabilidad del epitelio de unión.⁹⁴ Estudios han demostrado que en pacientes con enfermedad periodontal hay una rápida pérdida de AH debido a la acción de estas enzimas. Por tanto, son necesarios más estudios en los que sustancias como el AH se apliquen para regenerar los tejidos y revertir el proceso.⁹³

La administración de antibióticos de acción sistémica debería estar limitada a casos de patología periodontal agresiva, ya que podría llevar al desarrollo de resistencias de algunas cepas bacterianas, producir reacciones alérgicas e interactuar con otros medicamentos. Por tanto, la utilización de productos tópicos, como el AH son más seguros al carecer de efectos secundarios.^{13, 39, 97}

Por todo ello se puede apreciar que en la periodoncia, es en el campo de la odontología donde más estudios^{14, 16, 24, 25, 34, 39, 47, 51, 93, 94, 97, 100} se han realizado sobre el AH tanto con aplicación tópica como de manera subgingival. Podemos mencionar estudios como el de Gotiya et al.¹⁶ en 2011, que realizaron un estudio aleatorizado, controlado, de diseño paralelo en 26 pacientes, de los cuales se seleccionaron finalmente 21 pacientes con enfermedad periodontal crónica con bolsas ≥ 5 mm de los cuales se obtuvieron 120 sitios de estudio. Se les realizó tratamiento básico periodontal (raspado y alisado radicular con curetas y ultrasonidos), y no recibieron tratamiento quirúrgico. Este estudio tuvo resultados clínico-histológicos. Se hizo un diseño a boca partida; en un cuadrante, al grupo experimental, se le aplicó 0,1-2 ml de AH al 0,2% en gel dos veces al día durante un mes, y en el cuadrante contralateral se le aplicó placebo de igual modo. El grupo experimental además recibió gel de AH de manera subgingival al inicio del estudio en la 1ª semana, 2ª y 3ª semana. Se evaluaron los parámetros clínicos como el índice gingival (IG), índice de sangrado (IS), profundidad de sondaje (PS), y nivel de inserción relativo (NI). Se registraron al inicio del estudio (día 0), 4ª, 6ª y 12ª semana.



Los sitios experimentales mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice gingival e índice de sangrado en la semana 6^a y 12^a, en comparación con los sitios de control. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico de los sitios que recibieron tratamiento con AH y los controles, aunque los sitios experimentales demostraron una reducción del infiltrado inflamatorio.¹⁶ Los autores concluyeron que se produjeron cambios en todos los parámetros periodontales PS, NI, IS a favor de la asociación de AH al tratamiento periodontal, aunque no todos estadísticamente significativos, a diferentes intervalos de tiempo. Esto indica que el AH es útil para frenar la evolución de la enfermedad periodontal y mantener las bolsas en un estado inactivo.

En un estudio publicado por Bevilacqua et al.⁹⁷ 2012 en el que participaron 11 pacientes con enfermedad periodontal crónica que presentaban al menos cuatro bolsas periodontales con valor ≥ 5 mm se formaron dos grupos de estudio: uno tratado con AH más raspado y alisado radicular con curetas y el otro con mecánica ultrasónica. Se realizaron mediciones a los 45 y 90 días de PS, NI, IP e IS en ambos grupos y a los 7 y 45 días se tomaron medidas de los niveles de calprotectina y mieloperoxidasa en el líquido crevicular. Los resultados fueron mejores en el grupo AH más terapia manual para los valores IS Y PS, y no existiendo diferencias significativas para los marcadores del líquido crevicular como fueron la calprotectina y la actividad de la mieloperoxidasa ni tampoco para NI entre los grupos. Por lo que los autores concluyeron que el AH no parece influir de manera significativa en la respuesta inflamatoria con respecto a la actividad y el reclutamiento de los neutrófilos del líquido crevicular.⁹⁷

Mesa et al.¹⁰¹ en 2002, realizaron un estudio en pacientes con enfermedad periodontal a los cuales se le realizaron biopsias en las encías, tras un mes de aplicación del AH. Observaron que en los pacientes con patología periodontal tratados con AH se apreciaba una disminución del proceso inflamatorio y una mejor cicatrización, ya que se reducía la presencia de linfocitos y existía una menor proliferación de fibroblastos en el tejido epitelial. Además, se observó una reducción de PS, sobre todo en las zonas linguales del grupo estudio. Estas mejorías no se apreciaron en el grupo control.¹⁰¹



Según los artículos publicados podemos decir que el AH tiene un efecto positivo sobre la enfermedad periodontal, en especial sobre la mejoría clínica de los parámetros gingivales y produce una aceleración sobre la curación de las heridas que se ocasionan con el tratamiento periodontal. Pero no debemos olvidar que, en casos de enfermedad periodontal avanzada, el tratamiento quirúrgico correctivo sigue siendo la única opción de elección.^{16, 97, 101}

Ácido hialurónico en asociación a tratamiento quirúrgico periodontal

En el área de la cirugía periodontal, Fawzy et al.²⁴ en 2012 valoraron en un estudio a boca partida en 28 pacientes (de un total de 800 pacientes que acudieron a su centro) los efectos de una única aplicación subgingival de 0,5 ml AH al 0,8 %. Al grupo control se le aplicó un gel de placebo. A todos los pacientes se les recetó además amoxicilina y metronidazol, enjuagues con agua con sal y clorhexidina al 0,12 % la segunda semana. Se evaluaron los pacientes en el momento 0, a los 3 meses y a los 6 meses, valorando el nivel clínico de inserción, la profundidad de sondaje, la recesión gingival (RG), el índice de placa, y el sangrado al sondaje. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental para el nivel clínico de inserción y la reducción de la recesión. Por lo que los autores concluyeron que la aplicación del gel de AH asociado a la cirugía periodontal parece dar lugar a un aumento del nivel clínico de inserción y en una reducción de la recesión gingival.

El-Sayed et al.¹⁰² también en 2012, en su estudio clínico aleatorio controlado, seleccionaron a 14 pacientes con periodontitis crónica que presentaran al menos 4 defectos óseos ≥ 3 mm a nivel interproximal y bolsas periodontales ≥ 5 mm. Los pacientes fueron divididos en dos grupos; uno recibió tratamiento quirúrgico más aplicación de gel de AH al 0,8% y el otro grupo tratamiento quirúrgico más placebo. La cirugía seleccionada fue un colgajo de Widman modificada en todos los pacientes. Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos: NI, PS, RG, IP e IS a los 3 y a los 6 meses. No se encontraron diferencias significativas entre grupos para PS, IS y IP, pero sí para NI y RG, observando una mejoría a favor del grupo que recibió AH. Los resultados evidencian que el AH produce un efecto sinérgico a la cirugía periodontal, favoreciendo una rápida y mejor cicatrización de los tejidos periodontales.¹⁰²



Gupta et al.¹⁰³ en 2017 realizaron un estudio clínico a boca partida aleatorizado para valorar los efectos del AH al 0,8% Gengigel® para el tratamiento quirúrgico con colgajo de reposición coronal de defectos de furca grado II en pacientes periodontales. Se seleccionaron 10 pacientes que presentaron 20 zonas afectadas de furca grado II. Las zonas se dividieron de manera aleatoria en dos grupos: uno recibió AH y el control no recibió AH. Los defectos se evaluaron al principio del estudio y a los seis meses con los siguientes parámetros clínicos: El IP, IS, PB, el índice gingival y el nivel de apego fueron estadísticamente significativos a favor del grupo AH, no siendo estadísticamente significativa la diferencia del margen de posición gingival ni la diferencia de medidas en el componente vertical y horizontal óseo entre grupos.

VII.3 ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA PÉRDIDA DE PAPILAS

En 2010, Becker et al.²⁷ realizaron un estudio para evaluar una de las secuelas de la enfermedad periodontal que más preocupan tanto a los pacientes como al odontólogo; la pérdida de papilas.¹⁰⁴ La pérdida o la disminución de volumen de la papila inducen problemas estéticos, con la aparición de troneras, pero también problemas de fonación y de retención salival. Para ello se sirvieron de un gel de AH que aplicaron a 11 pacientes que presentaran al menos un defecto papilar entre dos dientes o próximo a implantes dentales. El tamaño muestral fue de 14 zonas observadas, 10 adyacentes a implantes y 4 a dientes. Se inyectó una cantidad < 2 ml a 2 o 3 milímetros de la punta papilar. Los pacientes se revisaban cada tres semanas y si aún permanecía el defecto papilar, se inyectaba nuevamente AH. El proceso se repitió hasta en 3 ocasiones para 6 zonas y en 2 ocasiones para 8. Fueron seguidos de 6 a 25 meses tras la primera aplicación. Se realizaron registros fotográficos y los resultados obtenidos fueron: recuperación completa de la papila en 3 zonas, 2 de implantes y uno entre dentición natural, en 9 zonas la recuperación fue del 94 a 97%, de 76 a 88% en tres zonas y una zona adyacente a un implante del 56%. Es importante advertir a los pacientes de que el resultado no es definitivo y que el AH se reabsorbe con el tiempo y debe repetirse el procedimiento.



VII.4 AH Y APLICACIÓN EN IMPLANTOLOGÍA

En el estudio de Araujo et al.²⁶ en 2007, con una muestra de 30 pacientes completamente desdentados y que recibieron 4 implantes mandibulares, se comparó una única aplicación diaria de ácido hialurónico en gel con la aplicación única de clorhexidina en gel al 0,2%, para valorar el mantenimiento de la salud periimplantaria durante seis meses tras la colocación de implantes con carga inmediata. Se realizó un seguimiento durante 6 meses, realizándose mediciones en diferentes periodos al 10º día, y a los 2º, 4º y 6º mes. Se realizaron los siguientes índices clínicos: índice de placa, índice de sangrado, profundidad de sondaje, supuración y movilidad implantaria. No hubo diferencias significativas en general en cuanto a la placa, el cambio de la profundidad al sondaje y el índice de hemorragia a los seis meses en ambos grupos. El ensayo demostró hemorragia marginal significativamente menor desde el punto de vista estadístico con el uso del gel AH en comparación con clorhexidina, durante los dos primeros meses de la cicatrización. No obstante, la clorhexidina obtuvo mejores resultados, aunque no estadísticamente significativos, a los 6 meses de tratamiento, por lo que los autores recomiendan el uso del AH los dos primeros meses de cicatrización y luego continuar con la clorhexidina en la fase de mantenimiento del 2º al 6º mes.

Más recientemente se ha publicado unos estudios¹⁰⁵ *in vitro* en mandíbulas de conejos para valorar el efecto del AH en la osteointegración de los implantes. Yazan et al.¹⁰⁵ 2019, colocaron dos implantes en cada conejo n= 20, un implante que pertenecía al grupo control y el otro implante con gel de AH para el grupo tratamiento. El hueso nuevo y el contenido en la matriz osteoide alrededor de los implantes dentales se evaluaron histológicamente e histomorfométricamente dos meses después de la operación. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupo; a pesar de ello, los autores observaron que el hueso alrededor de los implantes era más denso, tenía tejido osteoide más extenso y hueso nuevo alrededor de la interfaz hueso-implante. Por lo que concluyeron que en estudios más amplios se podría constatar la hipótesis de que AH mejora la osteointegración de los implantes. También hay que tener en cuenta que se perdieron tres implantes del grupo control que no se osteointegraron y que fueron excluidos del estudio.



Ácido hialurónico y periimplantitis

El grupo de estudio Araujo et al.⁵⁹ también ha realizado estudios para valorar el efecto del AH en la patología perimplantar. En este estudio aplicaron un gel al 0,8% de AH para el tratamiento de la mucositis y periimplantitis con PS \leq 5mm ya que en valores mayores es necesario un tratamiento quirúrgico. En los pacientes en los que se usó el AH presentaron una reducción en la pérdida marginal de hueso, disminuyó la profundidad de sondaje y mejoró el NI. Las propiedades osteoinductivas a las que se asocia el AH pueden explicar el proceso regenerativo experimentado, en el estudio, a nivel óseo.

VII.5 ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA REGENERACIÓN ÓSEA

Existe mucha controversia de si el AH es capaz de producir por si solo regeneración ósea o si potencia dicha regeneración. Existen numerosos estudios, pero casi todos son *in vitro* y tienen resultados contradictorios y en los otros el AH se combina con otros productos, bien como vehículo de proteínas, sustitutos óseos o formando parte de diferentes membranas, por lo que dar luz en este sentido es aún complicado.

En la superficie de los osteoblastos existen receptores CD-44 del AH, por tanto, se sostiene la hipótesis de que el ácido hialurónico, de un determinado peso molecular y una determinada concentración, podría inducir la diferenciación de osteoblastos y la formación ósea.

Como sabemos, los efectos terapéuticos del AH son dependientes de su peso molecular y de su concentración y son específicos para cada célula siendo influenciados por el tipo de receptor celular presente en la superficie celular.¹⁰¹

Los resultados contradictorios de las diferentes publicaciones parecen deberse a este motivo, ya que el AH a diferentes pesos moleculares y a diferentes concentraciones tiene efectos contrapuestos sobre la proliferación y diferenciación de los osteoblastos.



Huang et al.¹⁰⁶ en 2003, estudiaron el efecto del ácido hialurónico de diferentes pesos moleculares para regenerar la bóveda craneal en ratas. Los resultados obtenidos fueron que el ácido hialurónico de alto peso molecular aumentó significativamente la proliferación celular, la actividad de la fosfatasa alcalina intracelular (marcador de la diferenciación de células osteoprogenitora en osteoblastos), la expresión de la osteocalcina (marcador de la formación ósea) y la mineralización de la matriz. Sin embargo, el ácido hialurónico de bajo peso molecular no tuvo efectos sobre la osteocalcina y la mineralización. Los autores concluyeron que el ácido hialurónico ejerce, *in vitro*, efectos variables sobre los osteoblastos, en función de la concentración y del peso molecular usado. En este estudio, el ácido hialurónico aumentó la proliferación y la diferenciación de precursores osteogénicos en osteoblastos. Estos efectos son dosis y concentración dependientes.

En 1995 Sasaki et al.¹⁰⁷ realizaron un estudio *in vitro* en el fémur de ratas en los que se hicieron perforaciones, las cuales se rellenaron con AH (grupo estudio) y otras no se rellenaron (grupo control). Se utilizó AH de alto peso molecular. Con microscopio electrónico apreciaron que a partir del 4º día en el grupo test, los osteoblastos sintetizaron una nueva matriz ósea a nivel de la superficie del hueso cortical. Esta formación ósea no apareció en las zonas controles hasta el 6º día. Los autores concluyeron: el AH de alto peso molecular parece ser capaz de acelerar la formación de hueso nuevo durante la cicatrización ósea estimulando la diferenciación de células osteogénicas; todo esto sin modificar la secuencia de la cicatrización.

En 2008, Mendes et al.³¹ también observaron esta aceleración de la cicatrización ósea con su estudio sobre ratas después de la extracción de los primeros molares inferiores, uno de los alveolos se dejó vacío sirviendo de control y el otro tratado con 0,1 ml de ácido hialurónico a 1 % de alto peso molecular. Tras 7 días de la extracción, la cantidad de trabéculas óseas, en el tercio apical y medio del alveolo, fueron significativamente mayores en el grupo que recibió el ácido hialurónico, pero a los 21º días, ya no había diferencia significativa entre ambos grupos.



Los autores concluyeron que el ácido hialurónico aceleraba el proceso de cicatrización ósea después de la extracción y apreciaron un número de vasos más elevado en los alveolos tratados respecto a los alveolos de control, lo que podría ser debido a la capacidad de la molécula de estimular la migración y la proliferación de células endoteliales, acelerando la neoformación de vasos sanguíneos.

En 2002, Jacob et al.¹⁰⁸ publicaron un estudio *in vitro* en las cavidades rinosinusales de las ratas. Las cavidades experimentales tratadas con una inyección de AH esterificado presentaron un aumento de la superficie ósea significativamente superior respecto a las cavidades de control. El ácido hialurónico podría ser usado durante las elevaciones del seno maxilar si esta propiedad del AH es confirmada con otros estudios a nivel de cavidades sinusales humanas.

Aslan et al.¹⁰⁹ en 2006, realizaron un estudio experimental sobre la tibia de conejos. Se realizaron dos cavidades de 3 mm en cada tibia. Una de las cavidades se rellenó con ácido hialurónico mezclado con un injerto de hueso y la otra cavidad (zona control), rellena solo de un injerto de hueso. Tanto la zona experimental como la zona control fueron observadas después de 30 y 40 días según la cirugía, y se apreció que las cavidades rellenas con AH más injerto óseo presentaban regeneración de hueso y las de la zona control presentaban tejido fibrocartílago y tejido fibroso. Los autores concluyeron que el ácido hialurónico parece presentar características de inducción ósea.

De Brito Bezerra et al.¹¹⁰ en 2012, usaron el ácido hialurónico asociado a una esponja de colágeno para evaluar la cicatrización ósea. El objetivo de este estudio era valorar el efecto del ácido hialurónico a 1% sobre la cicatrización de un hueso presentando un defecto, asociado o no a un soporte. Concluyeron que el AH solo, no muestra resultados estadísticamente significativos mejores que las zonas controles, contrariamente a lo que dijeron otros estudios como los de Sasaki et al.¹⁰⁷, Jacob et al.¹⁰⁸ y Huang et al.¹⁰⁶. Este resultado puede explicarse por el hecho de que los defectos en los huesos son de un tamaño mayor que en los otros estudios. Las cavidades creadas en los estudios de Brito Bezerra et al.¹¹⁰ y Brazao et al.¹¹¹ son defectos óseos de tamaño



crítico (5 mm en ratas). Sin embargo, el ácido hialurónico asociado a la esponja de colágeno presenta una cantidad de hueso formado significativamente superior al grupo control y al grupo tratado con la esponja de colágeno sola. Por lo tanto, el tamaño del defecto también tiene que ser valorado a la hora de elegir el producto y la técnica a utilizar.

Engström et al.¹¹² en 2001, tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas en la regeneración tisular cuando compararon una membrana poliláctica con ácido hialurónico y una sin ácido hialurónico, aunque radiológicamente, se notó un aumento de aproximadamente 0,5 mm a nivel óseo en los lugares tratados con ácido hialurónico.

En 2009, Vanden Bogaerde et al.¹¹³ y Ballini et al.³⁷, utilizaron para sus respectivos estudios de regeneración tisular guiada, una matriz de ácido hialurónico esterificado (Hyaloss®). Es una matriz reabsorbible, compuesta de fibras de AH, que se transforman en gel cuando es hidratada y libera el AH. Estas matrices de AH se utilizaron en ambos estudios para tratar defectos intraóseos periodontales. Los primeros lo aplicaron solo y los segundos los mezclaron con un injerto óseo autólogo. Los autores defienden que el AH es útil para tratar este tipo de patología cuando el diagnóstico es correcto. El AH solo no es capaz de mantener el espacio en defectos de 2 o menos paredes, pero si es útil para defectos de 3 paredes (un paciente presentó una ganancia de 7 mm). Reportaron una mejora de los parámetros clínicos: una disminución en profundidad de las bolsas y un mejor soporte, pero cuando se aplicó solo en defectos de dos o más paredes se produjeron recesiones. Las ventajas de la matriz de AH; ambiente rico en AH, fácil manipulación, capacidad de ser mezclado con partículas óseas.³⁷

Otros autores como Kim y Valentini,¹¹⁴ 2002 y Park et al.¹¹⁵ en 2011 realizaron estudios *in vitro*; utilizaron andamiajes porosos de ácido hialurónico para la liberación de la proteína morfogénica ósea (BMP-2) y así favorecer el crecimiento óseo. Apreciaron que la BMP 2 se liberaba de forma continua y controlada desde estos andamios de AH por lo que favorecería la regeneración ósea.



Liu, Shu, y Prestwich,¹¹⁶ 2006 realizaron un estudio sobre defectos en la ranura rotuliana del cartílago articular femoral de conejos; utilizaron AH tiolado reticulado de diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) con células madre mesenquimales para reparar estos defectos y observaron que, a las 12 semanas, los defectos estaban completamente regenerados.

Huang et al.¹⁰⁶, realizaron un análisis de inmunohistoquímica que demostró que las tasas de dos proteínas la BMP2 y la osteopontina estuvieron más presentes en los alveolos experimentales que recibieron AH. Esas dos proteínas están implicadas en la cicatrización ósea, por lo que el ácido hialurónico podría estimular su expresión. Sin embargo, no se realizó un seguimiento en el estudio para saber la cantidad de hueso formado y la diferencia de relleno presente en los alveolos de control y experimental. Con el tiempo tiende a igualarse.

Arpag et al.¹¹⁷ en 2018 en su estudio sobre calotas de conejos valoraron la capacidad de curación ósea del AH de alto peso molecular combinado con xenoinjerto en defectos óseos. Se crearon tres defectos de 6 mm bicorticales en el hueso de la bóveda craneal de todos los conejos y se dividieron en tres grupos; defectos rellenos con xenoinjerto; defectos con xenoinjerto más AH y defectos rellenos con autoinjerto. Un mes después, las muestras se evaluaron histomorfométricamente y los resultados fueron estadísticamente significativos con respecto a la formación ósea, siendo superior el grupo xenoinjerto más AH. Estos resultados respaldan que el ácido hialurónico de alto peso molecular podría contribuir a la curación del xenoinjerto, mejorando el porcentaje de formación de hueso nuevo y reduciendo el porcentaje de injerto residual. Sin embargo, el AH no afectó significativamente a la calidad del hueso recién formado evaluado por parámetros de microarquitectura.

Los mecanismos de acción del ácido hialurónico sobre la cicatrización ósea quedan aún con cierta controversia, aunque parece favorecer la cicatrización ósea postextracción, acelerar la cicatrización de hueso y aumentar el relleno óseo en conjunción con otros biomateriales.



VII.6 ÁCIDO HIALURÓNICO EN MEDICINA ORAL

Existen multitud de patologías en el ámbito de la medicina bucal, en la que las propiedades del AH puede mejorar la sintomatología o incluso acelerar su curación proporcionando mejor calidad de vida a los pacientes. El ácido hialurónico mejora la cicatrización de la mucosa bucal, por ello, se han realizado estudios para evaluar su efecto sobre las úlceras orales.²⁸

Las úlceras orales son lesiones de la mucosa que ocurren con una pérdida de sustancia y que, en la mayor parte de las patologías benignas, evolucionan espontáneamente hacia la curación entre 7 y 15 días, sin dejar cicatrices. Las localizaciones más comunes donde suelen aparecer úlceras orales son: la mucosa bucal, encías, labios, lengua y faringe. La etiología de este tipo de lesión en el interior de la boca es muy variada; las úlceras más comunes son las traumáticas, debido a roces de la mucosa con algún objeto o alimento, pero también pueden derivar de procesos inflamatorios como la estomatitis aftosa recidivante (EAR) o ser parte de cuadros patológicos más complejos, como por ejemplo la enfermedad de Behçet o incluso ser el primer signo de un cáncer oral.^{28, 118, 119}

En la investigación realizada por el grupo de Ismah et al.¹¹⁸, se observó la eficacia de un enjuague con AH al 0.1% en 32 pacientes con tratamiento de ortodoncia fija, que sufrían úlceras orales traumáticas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: al primer grupo le prescribieron enjuagarse con 10 ml de un colutorio con AH al 0.1% por 2 minutos después del cepillado, dos veces al día por 4 días, el segundo grupo recibió las mismas instrucciones, pero aplicándose un placebo. Al final del tratamiento, en el grupo experimental se apreciaba una significativa disminución del tamaño de la lesión y del enrojecimiento, comparado con el grupo placebo. La percepción del dolor entre los dos grupos no mostró variaciones significativas. Los autores concluyeron que el enjuague de AH es útil y seguro en el tratamiento de úlceras orales de origen traumático, acelerando el proceso de curación de las lesiones y reduciendo la inflamación.



En 2006, Nolan et al.¹¹⁹ realizaron un estudio sobre 116 pacientes que padecían EAR para evaluar la eficacia del ácido hialurónico a 0,2% tópico sobre las aftas recidivantes. Dividieron los grupos en 60 pacientes que fueron tratados con AH y 56 pacientes con placebo, la primera aplicación, al igual que en nuestro estudio, fue realizada por el profesional dando normas de cómo y cuándo debe ser aplicado, en este caso fue de 2 a 3 veces al día durante siete días y en nuestro estudio fue de 4 veces al día durante una semana. La frecuencia de aplicación puede explicar las diferencias reportadas en los diferentes estudios, así como la concentración del AH. Se evaluó el dolor con EVA, el número de úlceras, la aparición de nuevas úlceras, y la percepción por parte del paciente sobre el tratamiento. Los resultados obtenidos fueron una reducción del número de úlceras a los 5 días, así como una menor incidencia de aparición de nuevas lesiones a los 4 días favorable al grupo tratado con AH. No se observaron diferencias en cuanto al dolor o a la percepción del tratamiento entre grupos. La reducción inmediata y duradera del dolor fue idéntica en los 2 grupos después de la aplicación del gel (treinta minutos). Las dos preparaciones eran idénticas excepto en la presencia o no del ácido hialurónico. Eso puede significar que el efecto analgésico está relacionado con la función de protección o efecto barrera del gel y no con la molécula del ácido hialurónico en sí mismo.

En un estudio dirigido por Lee et al.²⁸ se observó la eficacia del AH en 33 pacientes, 17 con enfermedad de Behçet y 16 con EAR, que padecían úlceras orales. Se aplicó un gel de AH al 0.2% dos veces al día por dos semanas. Los resultados obtenidos fueron: en un 72% de los pacientes se apreció una reducción subjetiva del número de úlceras, en un 72,7% una cicatrización más rápida en el tiempo de curación de las úlceras y el 75.8% experimentaron una disminución del nivel de dolor. En la inspección objetiva se observó una disminución del número de úlceras en el 57.6% de los pacientes y en un 78,8% se apreció un descenso en el área de las úlceras. Después del tratamiento, la situación inflamatoria mejoró significativamente en todos los pacientes; quizás menos en los que tenían la enfermedad de Behçet debido a su actividad patológica que no puede ser controlada solamente con un producto tópico.



Como esta descrito, muchos otros agentes tópicos han sido utilizados en el tratamiento de las aftas recurrentes como la clorhexidina, corticosteroides o amlexanox 5%, pero estos no están exentos de efectos secundarios.

Otra patología oral que provoca gran incapacidad y frustración a los pacientes, por el dolor y la dificultad para ingerir alimentos es el liquen plano oral (LPO) en su forma atrófica/erosiva. Como sabemos, podemos clasificar al LPO en tres formas diferentes: una reticular (es asintomático por lo que no necesita tratamiento), una atrófica/eritematosa y otra ulcerativa/erosiva.¹⁸

El manejo del LPO es bastante complicado, ya que es una enfermedad autoinmune crónica que puede malignizar en un 1% de los casos. El uso de fármacos inmunosupresores ha sido pautado para el tratamiento de esta patología y teóricamente algunas de estas drogas como el tacrolimus pueden estar implicadas en la transformación maligna de la lesión. Es por ello tan importante encontrar un fármaco sin efectos secundarios que minimice los efectos de esta patología.¹⁸

Nolan et al.¹⁸ en su estudio clínico aleatorizado a doble ciego evaluaron los efectos que tiene el AH sobre el LPO. Se seleccionaron 124 pacientes con LPO erosivo. Los pacientes se aplicaron 4-5 veces al día un gel de AH al 0.2% durante 28 días. Los participantes en el estudio debían rellenar un diario registrando cada día la situación de dolor y función oral experimentada (en nuestro estudio también se les facilitó un diario para anotar el dolor percibido). Los resultados del gel de AH fueron inmediatos y continuaron hasta las primeras 4 horas después de la aplicación, los pacientes notaron una significativa reducción del dolor, así como una reducción importante en el tamaño de la zona erosiva después de 28 días de tratamiento. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la mejora de las funciones orales ni efectos indeseables tras la aplicación. Las pruebas muestran que la aplicación de un gel tópico de AH al 0.2% tiene efectos beneficiosos en el control del LPO. Aunque en este tipo de patología, en la que las lesiones se extienden por toda la mucosa oral y de manera bilateral, sería más eficaz la prescripción de un enjuague en vez de un gel.



López-Jornet et al.¹²⁰ en 2010 publicaron un estudio aleatorio controlado para valorar los efectos de AH (Alocclair®) comparado con la clorhexidina al 0,2%, en 90 pacientes que precisaban de biopsia en la mucosa oral. Los pacientes se dividieron en tres grupos: grupo 1, control que no recibió tratamiento; grupo 2, que se le aplicó AH tres veces al día una semana; y grupo 3, se le aplicó clorhexidina tres veces al día durante una semana. La incisión se realizó con un bisturí circular de 6 mm de diámetro. Utilizando la escala del dolor EVA, se les pidió que anotasen la percepción del dolor a las 2, 4, 6, 12 y 24 horas después de la biopsia y una vez al día los siguientes 6 días. Tanto el grupo AH como el grupo clorhexidina, percibieron menos dolor de manera estadísticamente significativa que en el grupo control ($p=0,048$ y $p=0,054$ respectivamente). No hubo diferencias entre el grupo AH y el grupo clorhexidina. Los autores concluyeron que ambos productos tópicos disminuyen los síntomas de la biopsia de la mucosa oral.

En 2011, Hammad et al.¹²¹ hicieron un estudio *in vitro* sobre 125 ratas, para evaluar y comparar la influencia de 3 agentes tópicos (la clorhexidina, el ácido hialurónico y la alantoína) sobre la cicatrización oral. Dividieron los sujetos en 5 grupos: 4 grupos, recibieron un agente tópico cada día, y un grupo control no recibió nada. Realizaron incisiones circulares de tres milímetros al nivel de la mucosa palatina exponiendo el hueso. Los productos utilizados fueron: el Gengigel® compuesto por 0,2% de ácido hialurónico, el PerioKin® compuesto por 0,2% de clorhexidina y la alantoína (agente con propiedad cicatrizante, que es el producto final del metabolismo del ácido úrico en la mayoría de los organismos, en algunas bacterias, plantas y animales) y un gel placebo. A todos los animales se les administró un antibiótico. Seis animales de cada grupo fueron sacrificados los días 3, 7, 14 y 21 después de la incisión.

Los resultados obtenidos respecto a la observación clínica fueron los siguientes: no hubo diferencias estadísticamente significativas al 3^{er} día, pero si en los días 7, 14 y 21, en los que se observa una mayor disminución de la herida para los grupos clorhexidina y AH.



En la observación histomorfométrica (anchura media de la lesión en micrómetros evaluada en cuatro tiempos diferentes: días 3, 7, 14 y 21). Se observa para el 3^{er} día una diferencia significativa a favor de la reducción de la lesión para el grupo con AH; pero al 7^o día esa reducción significativa de la lesión fue a favor del grupo con clorhexidina.

Los autores concluyeron que: la alantoína no mejoró la cicatrización de las heridas; la clorhexidina tuvo una acción ligeramente mejor respecto al ácido hialurónico, lo que puede ser debido a la sustantividad más duradera de la clorhexidina cuando se administra con una única aplicación diaria, mientras que, en caso de varias aplicaciones diarias, se nota un mejor resultado con AH.

Ácido hialurónico y xerostomía

El AH, también se ha utilizado como sustituto salival, en pacientes con xerostomía, síndrome de Sjögren o incluso en el síndrome de boca ardiente por sus propiedades reológicas y biológicas como lubricante, protector, cicatrizante, entre otros, y su natural presencia en la saliva.⁹⁸

La xerostomía es una patología que puede producir una irritación de los tejidos blandos, dificultad para tragar, masticar, mayor facilidad de infecciones y problemas de retención de prótesis dentales. Por ello perjudica seriamente la calidad de vida de los pacientes; cuando el tratamiento etiológico no es posible, se pueden recetar medicamentos sialagogos y/o sustitutos salivales. El ácido hialurónico contenido fisiológicamente en la saliva parece contribuir a la mejora de esta patología y resulta ser un buen sustituto salival.

Park et al.⁹⁸ en 2010, publicaron un trabajo para valorar los posibles efectos beneficios del AH como sustituto salival. Los autores observaron que el ácido hialurónico presenta una viscosidad y una capacidad de lubricación idéntica a la de la saliva fisiológica. Además, el ácido hialurónico no parece modificar la actividad de la peroxidasa y de la lisozima de la saliva. Para las comparaciones se utilizó saliva de 3 jóvenes sanos no fumadores y 2 mujeres. El AH utilizado fue de un peso molecular



de 1,630 kDa y fue solubilizado o con agua destilada deionizada o con una formulación simuladora de saliva. Se evidenció que era más eficaz el AH formulado en una solución parecida a la saliva natural que en agua destilada con una viscosidad muy similar a la humana, pero una humectabilidad inferior en los casos en los que los pacientes lleven prótesis acrílicas. Por ello se debería considerar modificar la humectabilidad del AH para mejorar su efectividad en pacientes con xerostomía y que lleven prótesis removibles. En el estudio, se valoró la acción antimicótica del AH como tratamiento de candidiasis oral. Los resultados mostraron que el AH no es capaz de matar al hongo, pero en concordancia con otros estudios, parece que ralentiza su crecimiento.

El AH también ha sido estudiado por su capacidad para hacer de vehículo de sustancias. En odontología podemos destacar un estudio realizado por Lima et al.⁶¹ donde se combinó diclofenaco al 3% con un gel de AH al 2.5% para el tratamiento de la queilitis actínica; una lesión que puede evolucionar a forma maligna. El tamaño muestral fue de 34 pacientes diagnosticados de queilitis actínica de menos de 30 días hasta 180 días. Los pacientes fueron revisados cada 15 días desde la primera aplicación del producto. Solo 27 pacientes acabaron el estudio y de estos, 12 (44%) mostraron la completa remisión de las placas y zonas exfoliativas y 15 pacientes (56%) tuvieron una parcial remisión de la queilitis. El AH permitió al diclofenaco acumularse en la epidermis y amplió su vida media en el sitio de acción, además se podría destacar que el AH tiene propiedades que aumentaron la eficacia del tratamiento. Por lo que los autores concluyeron: que esta terapia tiene resultados prometedores, resultando ser eficaz, bien tolerada, no invasiva, con buenos resultados estéticos y económicos para los pacientes.

VII.7 ÁCIDO HIALURÓNICO Y CIRUGÍA BUCAL

Centrándonos en el campo de la Cirugía Bucal, que es el tema del presente trabajo, también se han realizado estudios clínicos con diferentes resultados, Galli et al.²⁵ en 2008 realizaron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con una única aplicación de 0,2 ml de ácido hialurónico al 0,8% para ver la cicatrización de los tejidos orales tras la cirugía bucal en 72 pacientes de 6 clínicas privadas (12 pacientes de cada una, seis en el grupo control y seis en el grupo experimental) divididos en dos grupos:



36 recibieron AH en gel y los otros 36 un placebo. Se observó la cicatrización mediante una escala tipo Likert de 0 a 4 y se evaluó por dos examinadores a los 10 días. La aplicación de AH se realizaba cerca de las incisiones tras la cirugía y se masajeaba durante 2 minutos sin que hubiese contaminación salivar, las intervenciones quirúrgicas fueron: colocación de implante dental 14 (39%) grupo experimental vs 13 (36%) grupo placebo; colocación inmediata de implantes dentales 5 (14%) grupo experimental vs 6 (17%); regeneración tisular guiada con membranas reabsorbibles 3 (8%) grupo experimental vs 1 (3%) grupo placebo; extracción quirúrgica dental 4 (11%) grupo experimental vs 3 (8%) grupo placebo; cirugía periodontal 8 (22%) grupo experimental vs 9 (25%) grupo placebo, y elevación de seno 2 (6%) grupo experimental vs 4 (11%) grupo placebo. Los autores concluyeron: que con una única aplicación de AH sobre los tejidos bucales no se observan diferencias significativas entre la aplicación del gel o la no aplicación del mismo con respecto a la cicatrización de la herida a los 10 días. Por esta razón y por otros estudios en los que se ha realizado una única aplicación de AH, con resultados no del todo satisfactorios, y valorando que se recomienda la aplicación del producto de dos a cinco veces al día por los fabricantes, en nuestro estudio se decidió aplicar 0,2 ml de AH al 0,6% de alto peso molecular cuatro veces al día por parte de los pacientes. Secundariamente, los autores afirman que el seguimiento, que se hizo a los 10 días de la cirugía, fue hecho demasiado tarde para ser posible detectar cualquier diferencia significativa. Además, el método de evaluación fue demasiado subjetivo sin medición de parámetros clínicos.

En contraposición al estudio de Galli et al.²⁵, Favia et al.⁹⁹ en 2008 si observaron diferencias entre el grupo control, y el de aplicación de ácido hialurónico en el campo de la cirugía bucal en una muestra de 120 pacientes. Utilizaron un gel de base de ácido hialurónico combinado con 4 ácidos aminos (Aminogam®).

Evaluaron los efectos de la aplicación tópica tres veces al día de AH (hasta la curación completa de la herida) en la cicatrización de los tejidos bucales tras tres tipos de cirugías: a 20 pacientes se les realizó la extracción de dientes en ambos lados de la mandíbula (subgrupo A), a 20 pacientes se les colocó implantes simultáneos a elevación de seno (subgrupo B), a 20 pacientes (subgrupo C) se les realizó cirugía de extirpación



de lesiones benignas de la mucosa oral con láser de diodo (cicatrización por segunda intención) y 60 pacientes pertenecieron al grupo control. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos $p < 0,001$, para los tres subgrupos a favor del AH, reduciéndose el tiempo de curación completa de la herida en todos los casos: en el subgrupo A, grupo experimental 11,5 días vs 15,4 días en el grupo control; no se observó ninguna complicación (alveolitis e infección) en el grupo experimental y un 25% en el control; también se realizó una biopsia, y se constató un aumento significativo de la densidad microvascular mayor en el grupo AH respecto a la del grupo control. En el subgrupo B, la curación gingival fue más rápida (tiempo medio de 8,4 días vs 14,5 días en el control). No se observaron complicaciones en ningún grupo. Para el subgrupo C el tiempo medio de curación fue más corto que para el grupo experimental, media de 17,5 días y sin complicaciones vs 21,1 días en el subgrupo control, y un 15% de infecciones micóticas.⁹⁹

En el estudio piloto que realizamos se observó un porcentaje similar de complicaciones (tabla 59); 22,2% de complicaciones infecciosas en el grupo control y ninguna complicación infecciosa en el grupo experimental, aunque un paciente del grupo de estudio refirió hemorragia al tercer día de la intervención que cedió al morder una gasa (10% de complicaciones hemorrágicas). No se pudo evaluar correctamente el momento de cierre completo de la herida debido al diseño del estudio. Sin embargo, evaluamos clínica y de manera molecular la inflamación de los tejidos y el dolor percibido por parte de los pacientes tras la cirugía. Ya en el estudio completo pudimos observar un 12,5% de complicaciones infecciosas en el grupo control, frente a ninguna en el grupo tratamiento y 7,5% de complicaciones hemorrágicas, frente a un 2,3% en el grupo AH (tabla 84).

Koray M et al.¹²² en 2014 realizaron un estudio cruzado, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego en 34 pacientes (15 hombres, 19 mujeres) que presentaran terceros molares inferiores impactados bilaterales, con la misma dificultad quirúrgica según la escala de Pederson y sin diferencias estadísticas entre los grupos. Cuarenta pacientes fueron seleccionados en un primer momento, pero 6 fueron descartados; dos no regresaron a la segunda cirugía, tres no contestaron a las preguntas y en otros tres la diferencia entre las cirugías fue mayor a 5 minutos, por lo que no se respetaba los



criterios de inclusión y exclusión. En nuestro estudio se produjeron 12 salidas; 7 en el grupo placebo: 3 tomaron medicación no prescrita en el estudio, uno se enjuago con agua con sal, 2 no pudieron acudir a las revisiones, y una paciente que quedó embarazada. Y 5° en el grupo AH: 2 pacientes se enjuagaron con clorhexidina, 3 se enjuagaron con agua con sal, y 1 paciente por boxear al 5° día y golpearse en la cara.

En el estudio de Koray M et al.¹²² todos los pacientes recibieron los dos productos por tratarse de un estudio cruzado uno en el lado derecho y otro en el lado izquierdo, con cuatro semanas de diferencia entre cirugías. Tras la cirugía, se les aplicó dos pulverizaciones, bien de clorhidrato de bencidamina al 0,15% (Tanflex® spray oral 30ml al 0,15%) o bien ácido hialurónico al 0,2% en aerosol (Gengigel® spray 50 ml, 0,2%) tres veces al día durante siete días. La edad media de los pacientes fue de 23,35 años, la cirugía se realizó con articaína 1:200000 de adrenalina y todos recibieron la misma medicación postoperatoria: 1 g de amoxicilina dos veces al día y 550 mg de naproxeno sódico cada 8 horas durante 4 días. Y finalmente se les indicó que no debían beber hasta una hora después de la aplicación del producto.

Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos tanto preoperatoriamente como al segundo y séptimo día: la inflamación facial, el dolor y el trismo, por lo que este estudio, salvo algunas diferencias como que la segunda medición en nuestro caso se hizo a las 24 horas, tiene muchas similitudes con nuestro trabajo. El grado de inflamación facial se evaluó con una cinta métrica y gracias al método de medición de Gabka y Matsumara de 1971 (se realizan tres mediciones entre 5 puntos de medición; esquina lateral del ojo y ángulo mandibular, distancia entre trago y pogonión de tejidos blandos y entre trago y comisura bucal, calculando la media) en nuestro caso también se registró gracias a una cinta métrica, solo que el método de medición fue la escala de Amin y Laskin 1983, pero mide exactamente los mismos puntos. El dolor se evaluó gracias a la escala analógica visual y el trismo como la distancia entre los bordes de los incisivos centrales superiores e inferiores en máxima apertura. Los resultados fueron que existían diferencias estadísticamente significativas para la inflamación facial y para el trismo en el segundo día ($p=0,002$ y $p=0,03$ respectivamente) una disminución del 15,5% en el grupo AH y una disminución del 23% en el grupo benzocaína.



Sin embargo, en el séptimo día casi todos los pacientes habían recuperado la apertura bucal y la inflamación facial era menor, por lo que no hubo diferencias entre grupos. Esto concuerda con nuestro estudio, en el que también se produce una disminución significativamente menor de la apertura bucal en el grupo AH a las 24 horas ($p=0,017$), pero no a los 7 días donde ya no existen diferencias entre los grupos. Nuestro grupo no obtuvo diferencias significativas en cuanto a las medidas faciales entre grupos, pero sí en los diferentes momentos de medición como es lógico, con un aumento a las 24 horas. Con respecto al dolor, en este estudio de Konray et al. no hubo diferencias estadísticamente significativas según la escala EVA, entre los dos grupos. Esto difiere a los resultados de nuestro trabajo en el que sí se encontraron diferencias, esto puede ser debido a que en nuestro estudio se comparó el AH con un placebo en vez con clorhidrato de bencidamina que es un analgésico, antiinflamatorio y antimicrobiano, por lo tanto, ambos productos disminuyen el dolor de los pacientes. Por otro lado, en nuestro trabajo se tomaron 9 momentos de medición para la percepción del dolor en vez de dos y el ácido hialurónico se aplicó 4 veces al día en concordancia a las 4 horas de sustantividad que algunos autores reportan para el AH.^{18,119}

Los autores¹²² de este estudio concluyeron que el ácido hialurónico parece ofrecer un efecto beneficioso en el manejo de la inflamación y el trismo durante el período postoperatorio inmediato después de la cirugía del tercer molar impactado.

Konray M et al.¹²² no reportaron ninguna complicación ni infecciosas ni de otra etiología, tampoco se observaron efectos secundarios en ninguno de sus pacientes. Esto difiere a lo encontrado en otros trabajos como el de Favia et al.⁵⁰ (25% complicaciones infecciosas en el grupo control), o en el presente estudio (12,5% control vs 0% AH), pero puede deberse a que ambos productos tienen propiedades antibacterianas.

Gocmen G et al.¹²³ en 2015 publicaron un trabajo en el que evaluaron 40 pacientes (20 mujeres y 20 hombres) con edades medias de $26,6 \pm 6,3$ años. Que presentaban terceros molares en posición vertical, que hubieran entrado en erupción o ligeramente impactados, pero sin retención ósea. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo AH ($n=20$) en el que se prescribió 0,2 ml al 0,8% de AH (Gengigel® Prof, Milano, Italia) aplicado inmediatamente después de la cirugía; y el grupo control



(n=20) en el cual no se aplicó nada. Las variables de medición fueron los cambios en la reacción inflamatoria: bioquímicamente midiéndose estrés oxidativo GSH y niveles de peroxidación lipídica; clínicamente mediante la medición del dolor con una escala de EVA y el trismo; histológicamente gracias a dos muestras de tejido, aproximadamente de 2 mm de la zona bucal tras la cirugía y una semana después en la misma zona para observar los leucocitos, la angiogénesis y el contenido de colágeno. Los resultados se compararon inmediatamente después de la extracción y 1 semana después de la cirugía. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas de infiltración de leucocitos y angiogénesis entre los grupos a los siete días. El grupo AH mostró menos infiltración de leucocitos y más angiogénesis que el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de estrés oxidativo, EVA o en el trismo entre los grupos, por lo que los autores concluyen que el AH sí tiene efecto antiinflamatorio a nivel de los tejidos, pero no se pudo probar las otras hipótesis. Los propios autores sugieren que no se encuentran diferencias significativas, ya que se mide el dolor y el trismo a la semana y no en diferentes momentos temporales como pueden ser las 24 o 48 horas o de manera diaria durante los 7 días como ocurre en otros estudios, incluyendo el presente trabajo en el que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,00$) para todos los momentos de medición del dolor (tabla 78). También sugieren que el estrés oxidativo se midió demasiado tarde y la producción de colágeno demasiado pronto, ya que debería haber sido medida a las dos semanas.

Este mismo grupo de Gocmen et al.¹²⁴ en 2017 publicó otro estudio para evaluar la hemorragia posterior a la extracción del tercer molar mandibular unilateral y valorar si la aplicación de una inyección local de 0,2 ml de AH (Gengigel®) aumenta este sangrado. 40 pacientes con edad media de 24,8 años (rango: 18-35 años) que necesitaban extracción del tercer molar se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo AH (n = 20), al que se le aplicó ácido hialurónico al 0,8%, mientras que el grupo control (n = 20) no recibió tratamiento. Se evaluaron los niveles de factor salival y factor tisular gingival (TF), tiempo de hemorragia, apertura interincisal máxima, el dolor evaluado con EVA y el grado de inflamación entre los dos grupos. Las muestras de saliva (2 ml) se recogieron escupiendo en un embudo mientras estaban en la posición



de reposo justo después de la extracción y una hora después. También se recogieron muestras de tejido de aproximadamente 1 mm^3 de volumen inmediatamente después de la extracción del borde de la herida bucal. La cirugía se realizó con anestesia local de articaína 2% 1.100000 de adrenalina. En el postoperatorio, se prescribieron 1 g de amoxicilina cada 12 h durante 1 semana e ibuprofeno 400 mg cada 6 h durante 48 h, además se les recetó clorhexidina al 0,2% en enjuague a todos los pacientes. Todos los pacientes fueron evaluados en los momentos postoperatorios 1h, 3 días y 7 días, con respecto a la evaluación de la inflamación, dolor posquirúrgico y apertura. Para medir la inflamación, se observaron las distancias orotragal y mentotragal. Los resultados para las diferentes variables fueron: que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor, a la apertura, ni a los niveles de TF gingival, en cambio sí encontraron diferencias entre grupos para la inflamación y la hemorragia (grupo AH versus $5,64 \pm 1,46$ minutos grupo control, $p < 0,05$) al tercer día entre grupos, existiendo más inflamación y más tiempo de hemorragia en el grupo AH $7,17 \pm 1,36$ versus $5,64 \pm 1,46$ minutos grupo control, $p < 0,05$, así como un aumento en TS salival a la semana en el grupo AH.

En nuestro estudio se obtuvieron un 2,3% de complicaciones hemorrágicas en el grupo AH y un 7,5% en el grupo control, aunque en el estudio piloto hubo un 10% de complicaciones hemorrágicas en el grupo AH y 0% en el control. No tuvimos diferencias significativas en cuanto a la inflamación entre grupos, datos que difieren a lo descrito en este trabajo de Gocmen et al. Esto puede deberse al método de aplicación de AH, en nuestro trabajo fue tópico sobre la herida tras la sutura y posteriormente 4 veces al día y en este estudio fue inyectado en la zona. Los autores concluyeron que la inyección local de AH al 0.8% prolongó el tiempo de sangrado y aumentó la hemorragia y la inflamación en el período postoperatorio temprano después de las extracciones del tercer molar pero que se estabiliza a la semana de medición. El AH ha sido usado como antitrombótico en dispositivos endovasculares, gracias a que inhibe la agregación y la adhesión de las plaquetas a altas concentraciones prolongando los tiempos de hemorragia. Pero no podemos olvidar que el AH tiene un papel fundamental en la curación de heridas bucales, ya que proporciona en un primer momento una matriz y posteriormente favorece la migración y proliferación celular, aunque se debe tener



precaución para informar y realizar un mejor control de la hemorragia en los casos en que se utilice AH sobre todo cuando la aplicación es inyectada.

Yilmaz N et al.¹²⁵ en 2017, realizaron un estudio clínico, prospectivo, cruzado y cegado en 25 pacientes (13 hombres y 12 mujeres) de entre 18 y 29 años, que presentaban terceros molares impactados bilaterales grado III B de dificultad quirúrgica (escalas de Pell-Gregory e Winter). Un total de 15 pacientes se excluyeron del estudio porque no cumplían los criterios de inclusión. Todos los pacientes recibieron AH al 0.8% (Gengigel®) en los alveolos postextracción derechos y un mes después fueron operados del lado izquierdo y no recibieron tratamiento en este lado. Esto crea un problema de sesgo por no estar los pacientes ni los cirujanos cegados y al no aleatorizar los casos; si el cirujano es diestro, la cirugía suele ser menos traumática en el lado derecho que es el lado estudio. Se evaluó el efecto del AH para el dolor, la inflamación y el trismo el 1^{er}, 3^o y 7^o día postoperatorio. La cirugía se realizó con anestesia de infiltración con dos carpules de 1,8 ml de solución de clorhidrato de articaína al 4% con epinefrina 1: 100 000. El tiempo medio de la operación fue de 17.2 ± 6 minutos para el grupo de estudio y 18.7 ± 2.5 minutos para el grupo de control, no existiendo diferencias significativas en el tiempo de operación entre los dos grupos ($p=0.14$). Estas cifras concuerdan con nuestro estudio en el que el tiempo medio total de la cirugía para el total de los pacientes fue de 16,8 minutos, para el grupo control fue de $17,4 \pm 4,1$ minutos y en el grupo experimental de $16,1 \pm 4,6$ minutos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$). En el postoperatorio, todos los pacientes tomaron tratamiento antibiótico con amoxicilina oral de 1000 mg dos veces al día durante 5 días y medicación analgésica con 550 mg de naproxeno sódico si fuera necesario. Se registró la dosis analgésica total tomada en el período postoperatorio como medida objetiva del dolor y se obtuvo que el grupo AH tomó significativamente menos analgésicos en comparación con el grupo control ($p=0,032$), también obteniendo valores estadísticamente significativos para EVA en el grupo estudio. Esto concuerda con los resultados que se obtuvieron también en nuestro trabajo en el que los pacientes del grupo AH ($p=0.00$) percibieron menos dolor en los diferentes momentos de medición y tomaron la mitad de analgésicos que el grupo control (media de toma de analgésicos 2,3 analgésicos el grupo AH vs 4,1 analgésicos grupo control). Para la valoración del trismo se usaron las diferencias entre la apertura bucal



interincisiva y no se obtuvieron diferencias entre ambos grupos (en nuestro estudio sí se apreciaron diferencias, pero solo a las 24 horas) al igual que para la inflamación que se midió gracias a la modificación del método de Gabka y Matsumara; tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos en los diferentes momentos de medición, al igual que en nuestro trabajo. Los autores concluyeron que el AH puede producir una acción analgésica postextracción de los terceros molares impactados y tiene un beneficio clínico para reducir el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos después de la cirugía dentoalveolar. Todas las mediciones fueron realizadas objetivamente por un operador ciego.

También se evaluó el efecto del AH en un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado publicado por Afat et al.¹²⁶ en 2017 y en 2019¹²⁷. Se seleccionaron 60 pacientes, de media de edad 22,3 años, se comparó los efectos de la aplicación de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas solas (L-PRF) o combinadas con una esponja de ácido hialurónico después de la extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares impactados evaluando el dolor, el edema y el trismo (en la primera publicación). En la segunda publicación se valora la curación de la herida y la incidencia de complicaciones postoperatorias (complicaciones hemorrágicas, osteitis alveolar e infección postoperatoria de la herida). Los pacientes se dividieron aleatoriamente en 3 grupos: grupo L-PRF n=20 (se aplicó L-PRF al alvéolo), grupo L-PRF-plus-HA n=20 (se aplicó al alvéolo L-PRF combinado con AH), y grupo de control n=20 al que no se le aplicó ningún producto.

Las variables primarias fueron: edema (mediciones de trago a pogonión, de trago a comisura labial y de ángulo mandibular a canto lateral), trismo en los días postoperatorios 2º y 7º, y puntuaciones de dolor postoperatorio para EVA desde la 6ª hora hasta el 7º día. Los resultados fueron que tanto el 2º día como el 7º día, los valores de trago a pogonión y canto del ojo-ángulo mandibular fueron significativamente mayores en el grupo control que en el grupo experimental con AH y, en el 2º día, también fueron menores para el grupo L-PRF-plus-AH. Pero no hubo diferencias entre grupos para el dolor según EVA, aunque sí tomaron menos analgésicos el grupo que recibió AH el día de la cirugía. En nuestro estudio sí se encontraron diferencias significativas para el dolor y también para la toma de analgésicos a favor del



grupo AH, pero no encontramos diferencias significativas para las medidas de inflamación facial (trago-pogonión ni canto del ojo- ángulo mandibular ni para trago comisura, que fueron las medidas elegidas en nuestro estudio) ni a las 24 horas ni a los 7 días. En cuanto a la curación de la herida, los autores la evaluaron a los 7, 14 y 21 días y fueron significativamente mejores para los dos grupos tratamiento frente al grupo control. Se reportaron una proporción de osteítis alveolar e infección de la herida en el grupo control de 1:20 (5%) y ningún caso en los grupos tratamiento. No se reportaron complicaciones hemorrágicas en ningún caso. Los autores concluyeron que tanto el grupo L-PRF como el L-PRF-plus –AH son útiles para mejorar la cicatrización tras la cirugía de los terceros molares y puede utilizarse para prevenir la infección postoperatoria.

Guazzo R et al.¹²⁸ en 2018, publicaron su estudio controlado aleatorio doble ciego, en el que se incluyeron 136 pacientes, divididos en: grupo control que, tras la extracción del tercer molar mandibular solo recibió una solución salina estéril, y un grupo experimental al que se le aplicó en los alveolos postextracción un gel de aminoácidos y hialuronato de sodio. El seguimiento de los pacientes se realizó a los 7 y 14 días tras la operación. El estudio se centraba en evaluar las complicaciones tras la extracción del tercer molar y se evaluó variables como el dolor postoperatorio, el edema, la alveolitis, la dehiscencia de la herida y la hinchazón, También se evaluaron los siguientes signos clínicos: rango de apertura de la boca, aparición de tejidos blandos, presencia de pus, dolor al palpar la cavidad alveolar, linfadenopatía local y reacciones adversas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La incidencia de dehiscencia fue de 27.4% después de 7 días en el grupo de tratamiento y de 36.4% en los controles ($p = 0,28$); a los 14 días fue de 21.4% y 36.0%, respectivamente ($p = 0,10$).

Finalmente, en febrero de 2019 se publicó una revisión bibliográfica por Shuborna et al.⁶³ sobre el efecto del ácido hialurónico en la cirugía de los terceros molares, en la cual se incluyen los artículos revisados de esta discusión y algún otro como Bayoum et al. 2018 que usan 0,33 ml de gel de AH (HyaDENT BG®, 20 mg AH/ml) en el tercer molar; concluyen que existe una mejora en la inflamación postoperatoria, el dolor y el trismo después de la extracción del tercer molar impactado.



Todos estos artículos ponen de manifiesto que el AH es beneficioso en la reparación de los tejidos y la cicatrización de las heridas y que su administración tiene un valor añadido después de la cirugía oral y maxilofacial, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes. También se evidencia que existen diferencias encontradas entre los distintos autores, por lo que recomiendan realizar más ensayos clínicos controlados.

En nuestro estudio prospectivo, aleatorio, con cegamiento completo y controlado con placebo, se evaluó los efectos de 2 ml de ácido hialurónico en forma tópica en gel al 0,6% autoaplicado por parte de los pacientes 4 veces al día durante una semana en el postoperatorio de la extracción quirúrgica del tercer molar mandibular. Para ello se seleccionaron 94 pacientes de un total de 1426 pacientes que acudieron al Máster de Cirugía bucal e Implantología de la UCM, durante los años académicos 2016/2017.

Finalmente se excluyeron 12 pacientes del estudio por lo que el análisis estadístico se realizó sobre los datos de 82 pacientes: 42 en el grupo experimental y 40 en el grupo control. Todos los pacientes recibieron como medicación amoxicilina 750 mg 1 cada 8 horas 7 días, diclofenaco sódico 50 mg uno cada 12 horas tres días, omeprazol 20 mg como protector gástrico y metamizol 575 mg cada 8 horas, como analgésico de rescate solo si aparecía dolor.

La edad media total de los pacientes fue de 23,7 años y osciló entre los 18 años a los 37 años, siendo la edad media del grupo estudio de 22,6 años y en el grupo control de 24,8 años. Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a sexo, edad, lado de la intervención, índice de dificultad quirúrgica (9,925 grupo AH vs 9,929 grupo control), tiempo quirúrgico (17,48 minutos para el grupo AH vs 16,18 minutos para el grupo control) y tiempo de ostectomía (grupo experimental 1,59 minutos vs 1,34 minutos grupo control) $p < 0,05$. Todo ello en concordancia con otros estudios como hemos podido evaluar.



Para valorar el grado de inflamación que padecieron los pacientes tras la intervención quirúrgica se tomaron tres medidas en el rostro del paciente, dos horizontales (TC y TP) y una vertical (OG); estas medidas son utilizadas por muchos otros autores en sus estudios^{5, 8, 70} y fueron descritas por primera vez por Aim y Laskin⁵ en 1983, los cuales solo utilizaban dos distancias del trago a la comisura bucal y al canto del ojo. Además, ellos utilizaban un porcentaje para valorar la diferencia de inflamación pre y postoperatoria y nosotros, al igual que otros autores,^{8, 70} hemos preferido comparar la distancias en milímetros. En los estudios de Yilmaz N et al.¹²⁵ en 2017, Afat et al.¹²⁶ en 2017, y Koray et al.¹²² utilizaron el método de Gabka y Matsumara, que utilizan las tres medidas de manera similar (trago a pogonión, trago a comisura labial y ángulo mandibular a canto lateral del ojo). Estas medidas se tomaron siempre por el mismo examinador y se realizaron con una cinta métrica midiendo la distancia entre los dos puntos en los tres planos del rostro del paciente, ya que nos parece más sencillo, rápido y reproducible que el modo tradicional, que suele ser utilizando un trozo de seda trenzada de tres ceros sujeta por dos pinzas mosquitos entre los dos puntos de tejido blando sin realizar presión.

También se valoró el grado de inflamación intramuscular que sufrían los pacientes en los momentos 2 y 3, que corresponden a las 24 horas tras la intervención y a los 7 días, comparándolos con el momento preoperatorio o basal. Esta valoración del trismo se realizó con un calibre midiendo la distancia interincisal en máxima apertura, como se hace en otros estudios.^{8, 70, 122, 124-128}

En un principio para completar el análisis inflamatorio, nos pareció interesante introducir dos mediadores inflamatorios: la IL-6 y el TNF-alfa (citoquinas proinflamatorias), que son unas de las citoquinas más estudiadas en la enfermedad periodontal por autores como Teles et al.¹²⁹ en 2010, Budunel et al.¹³⁰ en 2011 o más recientemente por Gupta¹³¹ en 2012 y en otros campos de la medicina y la cirugía. Pero este análisis inmunohistoquímico se realizó solo en una muestra de 19 pacientes, que pertenecían al estudio piloto.

La IL-6 es una interleuquina pleiotrópica secretada por distintas células, como macrófagos, células T, fibroblastos, células endoteliales, neuronas y hepatocitos. Su



actividad biológica es muy diversa: diferenciación de células B a células plasmáticas, inducción de la reabsorción ósea, activación de células T, liberación de proteínas en fase aguda y activación de la cascada del complemento. En sangre se han encontrado elevados sus niveles en infecciones virales, infecciones bacterianas, en neoplasias, traumas, y enfermedades crónicas inflamatorias.¹³²

El TNF-alfa fue originariamente descrito como una proteína capaz de eliminar células tumorales *in vitro*. También es secretada por muchas células como monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, células NK, fibroblastos y queratinocitos. Su principal función es el reclutamiento y estimulación de neutrófilos y monocitos, junto con la inducción y regulación de mediadores de la inflamación, ya que desempeña un importante papel en la protección frente a la infección bacteriana. Se relaciona con estados febriles, shock, necrosis tumoral y apoptosis celular. Su sobreproducción ha sido descrita como un factor nocivo relacionado con la patogénesis de procesos crónicos, autoinmunidad, rechazo de órganos trasplantados, artritis reumatoide y fallo cardíacocongestivo. Además, está asociado a la destrucción y reabsorción ósea en la periodontitis.¹³³

Para el estudio de estas interleuquinas, se recogieron muestras del fluido crevicular¹³⁴ mediante tiras Periopaper®, que se introdujeron a una profundidad de 1 a 2mm del surco gingival distal del segundo molar mandibular durante 30 segundos.¹³⁵ Seguidamente se midió el volumen del fluido crevicular con el Periotron 6000.¹³⁶ Estas mediciones se hicieron también en los tres momentos descritos con anterioridad (en el preoperatorio, a las 24 horas y a los 7 días), para poder comparar todas las medidas y buscar las posibles correlaciones entre ellas. Las muestras fueron almacenadas a -80C° para su posterior procesado mediante la técnica de ELISA como en otros estudios. Este método es el más utilizado por la mayoría de los autores que estudian las citoquinas en el fluido crevicular.¹³⁵⁻¹³⁹

Como era de esperar, cuando evaluamos las variables tanto clínicas como químicas de forma conjunta del total de la muestra para todos los medidores de



inflamación (TP, TC, GO, AP, TNF- α e IL-6), obtuvimos diferencias estadísticamente significativas (tabla 11, 65 y 66) para los distintos momentos estudiados: justo antes de la cirugía, a las 24 horas y a los siete días; excepto para TNF- α . Si observamos las medias totales para cada día (tabla 12 y 64) podemos comprobar que de forma general la inflamación facial (TP, TC Y OG) y también a nivel molecular (IL-6), es mayor a las 24 horas; estabilizándose a los siete días, pero no por completo. La apertura (AP) disminuye a las 24 horas y al 7º día aún permanece ligeramente disminuida. Estos resultados son semejantes a los de otros autores.^{8, 70, 137}

Al observar los medidores de inflamación divididos en grupo tratamiento y grupo placebo, comprobamos que para el grupo placebo en todos los medidores de inflamación se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes momentos: antes de la intervención, a las 24 horas y a los 7 días. En el estudio piloto, estas diferencias en el grupo tratamiento solo se encuentran para AP, GO y IL-6, pero no existen diferencias estadísticamente significativas en las medidas horizontales TC y TP en los diferentes momentos de medición (tablas 13 y 14), por lo que en un principio nos hizo pensar que la inflamación horizontal en los pacientes que pertenecieron al grupo estudio era menor; una explicación podría ser el efecto local de ácido hialurónico, pero al aumentar la muestra hasta los 82 pacientes no se observa este hecho y ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas para todas las medidas de inflamación faciales y el trismo. A la hora de comparar ambos grupos, placebo y tratamiento, mostrando los resultados del test de Mann-Whitney para muestras no paramétricas (tablas 56, 81, 82 y 83), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo para ninguno de los medidores de inflamación facial, pero sí para el trismo a las 24 horas; el grupo AH presenta menos trismo que el grupo control.

El dolor es la variable que presenta más dificultad de medición objetiva, pero es esta, la variable que más preocupa a los pacientes cuando se someten a este tipo de cirugía. Por tanto, pensamos que podría tener más repercusión en nuestro estudio puesto



que existía controversia en las diferentes publicaciones como: en la de Gocmen et al.^{123,124} en 2015 y 2017 (n =40 AH 0,8%), en la de Koray et al.¹²² en 2014 (n =34 AH 0,2%) o Afat et al.¹²⁶ en 2017 (n=40) que al valorar el dolor de los pacientes tras la cirugía de cordales no encontraron diferencias significativas. Sí se encontraron estas diferencias en el estudio de Yilmaz N et al.¹²⁵ en 2017, en el que hallaron que tras la aplicación del AH en la cirugía de terceros molares, disminuía tanto el dolor como la toma de analgésicos. Afat et al.¹²⁶ en 2017 también encuentra estas diferencias para la toma de analgésicos a favor del grupo AH tras el primer día de la cirugía pero no para la percepción del dolor. En otros estudios de diferentes patologías de la cavidad oral como: en el liquen plano oral, en las úlceras recurrentes, en la enfermedad de Behçet, en la mucositis después de la radioterapia o incluso en el síndrome de boca ardiente, que valoraron el dolor percibido por los pacientes tras el uso del AH, también encuentran estas diferencias, reportándose en la mayoría de los casos una disminución del dolor estadísticamente significativa.^{18, 28-30, 118,120}

La medición del dolor, en nuestro estudio, se realizó mediante una escala de visual analógica (EVA), método contrastado y utilizado en muchos otros estudios.^{7,8,28,30,70,73,79,118,120,122-126} Se pidió a los pacientes que marcaran su nivel de dolor en diferentes momentos: a las 6, 12, 24 y 48 horas tras la cirugía y de manera diaria al 3^{er}, 4^o, 5^o, 6^o y 7^o día, siempre a la misma hora (anexo 3).

También se realizó esta medición de una manera más objetiva, pidiéndoles a los pacientes que apuntaran la toma de analgésicos de rescate que ingerían en caso de necesitarlos tras la cirugía (el analgésico de rescate seleccionado fue el metamizol 575mg).

En nuestro estudio, tanto el piloto como en el estudio completo, a partir de un simple análisis visual (figuras 33 y 41) pudimos intuir que el dolor decrece de forma más clara para los pacientes con tratamiento. Utilizando la media de todos los valores de cada grupo por separado, se observó (tablas 19 y 74 y figuras 26 y 41) que claramente tanto el dolor como la toma de analgésicos fue menor en el grupo experimental (2,1 y 2,3 tanto para dolor como para toma de analgésicos en el estudio piloto y en el estudio completo respectivamente) que en el grupo placebo (4,3 y 3,7 para dolor y toma de



analgésicos respectivamente en el estudio piloto y de 4 y 4,1 en el estudio completo). Estas diferencias se comprobaron estadísticamente (tablas 58 y 79).

La posible relación entre la toma de analgésicos y el dolor se evaluó comparando las medias totales de cada grupo. Esto fue debido al método de recogida de los datos de los analgésicos tomados por el paciente, que solo permitió valorar el número total de analgésicos y no por días de toma, que hubiese aportado más información al estudio.

Aun así, se realizaron test estadísticos en los que no se evidenció relación lineal, ni ningún otro tipo de patrón conocido entre ambas variables. Esto sí fue evaluado por el estudio de López-Carriches et al.^{8, 137} en el cual, se apreció una relación lineal que no llegaba a ser significativa ($p=0,05$ y $p=0,06$ a las 24 h y 7 días respectivamente) entre la toma de analgésicos y dolor en ambos grupos.

Finalmente, al valorar si existen diferencias significativas en el dolor entre ambos grupos en los diferentes momentos medidos, podemos observar que para todos los momentos las medias son menores en el grupo tratamiento que en el del grupo placebo, pero que estas diferencias sí son estadísticamente significativas $p < 0,05$ en el estudio piloto: a las 12 horas (5,22 vs 2,3), a las 24 horas (1,9 vs 4,22), a las 72 horas (4,67 vs 2,3) al sexto día (1,2 vs 3,22) y séptimo día (0,4 vs 2,67). Sin embargo, en el estudio completo, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,00$) para todos los momentos de medición del dolor; (D6= 5 vs 6,3 D12= 2,8 vs 5,3 D24= 2,3 vs 4 D48= 3 vs 4,8 D72= 2,6 vs 4,2 D96= 2,2 vs 3,7 D120= 1,5 vs 2,6 D168= 0,4 vs 1,9) (tabla 73). Esta mejoría en la percepción del dolor por parte de los pacientes entre el estudio piloto y el estudio final posiblemente se debe a que se aumentó la pauta de aplicación del AH de tres veces al día a 4 veces al día, al constatar que la sustantividad del producto es de 4 horas. Podemos indicar, por tanto, que existen claras diferencias estadísticamente significativas para el dolor entre el tratamiento y placebo con la aplicación tópica 4 veces al día de AH al 0,6%, tras la cirugía del tercer molar mandibular. Estos datos concuerdan, como hemos ido redactando, con otros estudios como los de úlceras recurrentes²⁸ (Lee et al. en 2008 $n= 33$ AH al 0,2%), liquen plano oral¹⁸ (Nolan et al. en 2009 $n= 124$ AH al 0,2%), para la cicatrización de zona donante palatina¹⁴⁰ (Yıldırım S et al. en 2018 $n= 36$) DTM^{141,142} (Fernández-Ferro et al. en 2017



n=100 AH al 1% y Gurung T et al. en 2017 n=20) biopsia¹²⁰ (Lopez-Journet et al. en 2010 n =90) o de cirugía de terceros molares de (Yilmaz N et al. en 2017), pero difieren a los resultados encontrados para la cirugía 3 molares de otros estudios^{122, 123,124} (Koray et al. en 2014 n =34, AH al 0,2% y Gocmen et al. 2015 y 2017 n=40, AH al 0,8%) y mucositis postradiación²⁹ (Sabater et al. en 2006 n=97) entre otros.

Entre los objetivos que nos planteamos antes de realizar el estudio fue valorar si existen correlaciones entre el dolor y la inflamación que sufren los pacientes, así como entre los mediadores inflamatorios IL6 y TNF- alfa, y las diferentes medidas de dolor e inflamación facial en los diferentes momentos de medición (a las 24 horas y a los 7 días). Esto nos parecía realmente interesante debido a que, en los momentos actuales, la investigación ha puesto su mirada a nivel molecular y existen múltiples publicaciones sobre las citoquinas y los mediadores inflamatorios; en odontología han sido muy estudiados en el área de la periodoncia.^{129-132,134-136} Nos sorprendió que existen pocos estudios que comparen medidas faciales de inflamación y medidas químicas locales en relación a la cirugía del tercer molar mandibular.¹³⁷⁻¹³⁹

Uno de estos estudios es el de Mesgarzadeh et al.¹³⁸ 2011 realizado sobre 72 pacientes que se sometieron a la extracción quirúrgica de los terceros molares retenidos. Estos autores valoraron la posible relación entre los niveles de citoquinas y la presencia radiográfica del espacio pericoronario. Todos los pacientes fueron sometidos a una radiografía panorámica preliminar. Los niveles de interleucina-1 beta (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) fueron determinados mediante la técnica de ELISA. Los resultados no apoyaron la hipótesis de que los hallazgos radiográficos o antecedentes de pericoronaritis se asocian con los niveles de expresión de citoquinas proinflamatorias en los pacientes sometidos a la extracción quirúrgica de los terceros molares retenidos.

El artículo de Lopez-Carriches et al.¹³⁷ en 2006, es pionero en valorar los efectos del comportamiento de la IL-6 en la cirugía del tercer molar inferior a nivel local. Es un estudio clínico prospectivo en 73 pacientes divididos en dos grupos: uno recibió diclofenaco sódico y el otro metilprednisolona. Ellos evidenciaron que esta interleuquina, al igual que en otras cirugías, se elevaba tras la cirugía y continuaba



aumentada a los 7 días tras la cirugía, algo que también se pudo observar en nuestro estudio. López-Carriches et al.¹³⁷ también constataron un comportamiento distinto según el antiinflamatorio que se utilizaba, con referencia a la cantidad y a la concentración de IL-6 que se encontraron entre grupos tanto a las 24 horas como a los 7 días de la cirugía. El grupo de diclofenaco sódico mostró una mayor cantidad y concentración de IL-6 ($p < 0,01$) a las 24 horas. A los 7 días fue el grupo de metilprednisolona el que presentó una mayor cantidad y concentración de IL-6 con diferencias significativas ($p < 0,01$).

La citoquina TNF- α también ha sido estudiada en el campo de la cirugía bucal. Beklen et al.¹³⁹ en 2005 realizaron un estudio de 20 pacientes de edad media 23 años, en los que se perseguía el propósito de relacionar la pericoronaritis con niveles más altos de TNF- α . El grupo control lo formaron 10 pacientes asintomáticos que se sometían a cirugía oral de terceros molares mandibulares. El grupo experimental estuvo formado por 10 pacientes diagnosticados de pericoronaritis que también se sometían a cirugía de terceros molares mandibulares. Los resultados fueron estadísticamente significativos $p = 0,0317$ para células TNF- α positivas: 62% (rango=45-72) en los pacientes con pericoronaritis frente a 34% (rango=10-51) en pacientes controles asintomáticos. En nuestro estudio piloto todos los pacientes estaban asintomáticos y observamos que el TNF- α no experimentó diferencias estadísticamente significativas para los diferentes momentos en ninguno de los dos grupos.

En nuestro estudio piloto buscamos diferentes relaciones entre IL-6 y el TNF - α con relación al dolor y la inflamación postoperatoria, aunque debido a ciertos valores atípicos y al tamaño reducido de la muestra, estos resultados se deben valorar con suma prudencia y confirmar con estudios posteriores con un tamaño muestral mayor. Estos valores pueden tener varias explicaciones; una podría ser la presencia de sangre en las tiras de Periopaper®, en prácticamente todos los pacientes en los que los valores se encontraron elevados, y otra la sobre infección que sufrieron dos de los pacientes que presentaron alveolitis. Aunque solo son hipótesis, debe de estudiarse más a fondo, puesto que también se menciona en la bibliografía que puede deberse a mayor trauma quirúrgico o a la presencia de infección previa a la cirugía.¹³⁷



Al buscar correlaciones entre el dolor y las interleuquinas, en ninguno de los casos observamos que existiese relación lineal, excepto para TNF- α en el grupo de AH el día 7, que existía una relación inversa, es decir, conforme aumenta el nivel de TNF- α disminuye el dolor el día 7 $r = -,669$ $p = 0,019$ (tabla 47) este dato no concuerda con los conocimientos que tenemos, por lo que hay que valorarlo con suma cautela.

En el caso de la inflamación en el estudio piloto, encontramos correlaciones estadísticamente significativas cuando estudiamos el total de la muestra: observamos que a las 24 horas de la intervención existe una relación inversa entre IL-6 y TP. A mayor nivel de IL-6 menos TP $p < 0,02$ $r = -0,392$ (tabla 48). Para el día 7 tenemos que existe una relación directa entre el TNF y TC y TP; aumenta uno al aumentar el otro $r = 0,36$ $p = 0,03$ y $r = 0,500$ $p = 0,003$, respectivamente (tabla 49).

Con respecto a la inflamación a las 24 horas en el grupo experimental, podemos observar que existe relación lineal y directa para las variables tiempo quirúrgico y GO ($p = 0,006$ y $r = 0,79$), y para el tiempo de ostectomía y el nivel de TNF- α ($p = 0,03$ y $r = 0,67$) que se elevan simultáneamente (tabla 36). Esta correlación no se observa en el caso del grupo placebo entre ninguna de las variables; esto no quiere decir, que no exista otro tipo de relación no lineal, como cuadrática, exponencial, logarítmica... Esta relación encontrada en los pacientes que recibieron tratamiento sería más fácil de explicar si se presentara en todos los pacientes, debido a que tiene cierta lógica que al aumentar el tiempo de ostectomía, aumente el nivel de TNF α , pues este mediador químico nos expresa el daño tisular y la reabsorción ósea. De igual modo que ocurre con el tiempo quirúrgico y la inflamación facial, que también se ha evidenciado en otros estudios.¹³⁷

Para el 7º día, en el grupo placebo, observamos que existe una relación inversa entre el AP y la IL-6; decrece uno al aumentar el otro con un nivel de significación $r = -0,535$ $p = 0,04$. Hay una relación directa entre el TP y el TNF- α : cuando aumenta uno el otro aumenta $r = 0,704$; $p = 0,009$ (tabla 51). Estos últimos hallazgos si pueden ser interesantes y deben de estudiarse con más detenimiento en próximos estudios y concuerdan con los conocimientos que tenemos sobre el proceso inflamatorio.



En el estudio de Lopez-Carriches et al.¹³⁷ se encuentran correlaciones positivas en el grupo diclofenaco sódico entre IL-6 y distancia canto del ojo y ángulo de la mandíbula (OG), a las 24 horas $r=0,41$ y $p=0,013$. En este estudio también se ve una relación inversa entre TC y IL-6, aunque no es significativa. A los 7 días no encuentran correlaciones estadísticamente significativas para IL6 en ninguno de los grupos o variables.

Todos estos resultados deben estudiarse con mayor detenimiento y más en profundidad, por lo que recomendamos que se realicen más estudios sobre las implicaciones de las citoquinas en la cirugía del tercer molar.

Por último, valoramos la posible influencia de las variables quirúrgicas sobre el proceso inflamatorio; en nuestro caso observamos la existencia o no de relación lineal entre tiempo total de la cirugía, el tiempo de ostectomía y el índice de dificultad quirúrgica, tanto en las medidas de la inflamación como en el dolor. Con respecto al dolor, no se ha encontrado relación lineal en ningún caso, ya que no fue significativa (tablas 38-40 y 69-72).

Cuando observamos las correlaciones a las 24 horas para el grupo tratamiento, a partir de la tabla 68, vemos que para el grupo que ha recibido el AH existe relación lineal y positiva entre la dificultad quirúrgica y las medidas de inflamación TC y TP entre el tiempo quirúrgico tanto en GO como TC, y entre el tiempo de ostectomía y las tres variables de inflamación GO, TC Y TP. Todas estas correlaciones parecen tener lógica con los conocimientos que tenemos acerca del proceso inflamatorio.¹³⁷

Para el grupo control a las 24 horas, observamos que existe relación lineal y negativa entre el tiempo quirúrgico y la apertura ($r= -,437$ con $p=0,005$), y entre la toma de analgésicos y la percepción del dolor a las 24 horas ($r= -,379$ con $p=0,016$). Existe una relación lineal positiva tanto para el tiempo de ostectomía como para la dificultad quirúrgica y TC ($r= 0,402$ con $p= ,010$ y $r= 0,396$ con $p= 0,011$) (tabla 70).

A partir de la tabla 71, vemos que a los siete días para el grupo que ha recibido el tratamiento persisten la relación lineal y positiva entre la dificultad quirúrgica, y las



medidas de inflamación TC y TP ($r = 0,432$ con $p = 0,004$ y $r = 0,383$ con $p = 0,012$). Esta relación también existe para el tiempo quirúrgico ($r = 0,495$ con $p = 0,001$ y $r = 0,353$ con $p = 0,022$ respectivamente), y entre el tiempo de ostectomía y las tres variables de inflamación GO, TC Y TP ($r = 0,369$ con $p = 0,016$, $r = 0,481$ con $p = 0,001$ y $r = 0,350$ con $p = 0,023$). Se observa también una relación lineal y negativa entre AP y el tiempo quirúrgico y el tiempo de ostectomía ($r = -0,485$ con $p = 0,001$ y $r = -0,426$ con $p = 0,005$) (tabla 71).

A los 7 días vemos que para el grupo que ha recibido placebo existe una relación lineal positiva entre la dificultad quirúrgica y las medidas de inflamación TC Y TP ($r = 0,364$ con $p = 0,021$ y $r = -0,333$ con $p = 0,036$) y para el tiempo quirúrgico y GO ($r = 0,355$ con $p = 0,025$) (tabla 72).

Cuando intentamos comprobar si existen correlaciones lineales entre el dolor y la inflamación nos encontramos que, en ningún caso, tanto en el grupo control como tratamiento, encontramos relación lineal entre dolor e inflamación, aunque únicamente podemos asegurar que no exista relación lineal (tablas 70-72). Esto también pasa en el caso del dolor y la toma de analgésicos, exceptuando el grupo control a las 24 horas, en el que se observa una relación lineal y negativa entre dolor y toma de analgésicos; mientras más analgésicos eran ingeridos, menos dolor percibe el paciente (tabla 70). Esto pone de manifiesto que en el grupo control los pacientes necesitaron tomar analgésicos de rescate para reducir el dolor a las 24 horas.

En las tablas 56, 82 y 83 mostramos los resultados del test paramétrico de Mann-Whitney. Para muestras no paramétricas, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamiento y placebo para ninguno de los medidores de inflamación facial esto concuerda con los resultados obtenidos por Yilmaz N et al.¹²⁵ en 2017. Sin embargo, en el estudio Koray M et al.¹²² 2014 sí encuentran diferencias estadísticamente significativas para estas medidas de inflamación facial $p = 0,002$ en el segundo día. También en el estudio de Gocmen G et al.^{123, 124} en 2015 y en 2017 se encontraron diferencias significativas en cuanto a la inflamación, pero midieron el infiltrado de leucocitos no medidas faciales.



Cuando valoramos si existen diferencias entre los diferentes momentos de medición, las conclusiones obtenidas son las mismas; no encontramos diferencias entre tratamiento y placebo en ninguno de los momentos, excepto para la apertura a las 24 horas, que observamos que existe una mayor apertura en el grupo que recibe AH frente a los que reciben placebo ($p=0,017$, apertura de 3,8 vs 3,3). Esto concuerda con otros artículos, como el de Koray et al.¹²² en 2014 en el que el trismo en el segundo día experimentó una disminución del 15,5% en el grupo HA y una disminución del 23,0% en el grupo benzocaína $p=0,03$. Sin embargo ni Gocmen et al.^{123, 124} en 2015 y en 2017 ni Afat et al.¹²⁶ en 2017, ni Guazzo R et al.¹²⁸ en 2018, encontraron estas diferencias para el trismo en sus estudios.

La inflamación postoperatoria que sufren los pacientes tras la cirugía de la extracción del tercer molar mandibular sigue siendo un reto para los clínicos, ya que la aplicación de AH de manera tópica solo minimiza levemente estos signos, en especial la inflamación facial horizontal de los pacientes, pero no de manera estadísticamente significativa al menos en nuestro estudio. Sin embargo, si hemos observado una mejoría de manera estadísticamente significativa del trismo de los pacientes a las 24 horas, aunque se iguala a los 7 días; esto permite a los pacientes una mejor calidad de vida a la hora de ingerir alimentos en el postoperatorio más inmediato. Este hecho también es destacable en el caso del dolor; puesto que existe una disminución del dolor estadísticamente significativa a favor del grupo AH, que evidencia cómo los pacientes que se aplican AH 4 veces al día tras las cirugías del tercer molar inferior perciben menos dolor, y toman la mitad de analgésicos de rescate que los pacientes controles. Estos hechos tienen una gran importancia clínica para los odontólogos que realizan la cirugía, puesto que pueden minimizar los dos síntomas que más incapacitan y preocupan a nuestros pacientes. Además, reducimos la toma de analgésicos y, por tanto, los efectos secundarios que estos producen.

Por ello, creemos necesario ampliar los estudios clínicos sobre el AH, en especial en el ámbito de la Cirugía Bucal, así como en campos en auge como son la ingeniería tisular y la regeneración ósea. Actualmente existen revisiones que evidencian el beneficio que produce el AH en diferentes áreas de la odontología y en los últimos años han aumentado las publicaciones en este sentido.¹⁴³



VII.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Si bien el cirujano que realizó las cirugías es un profesional experimentado en la técnica quirúrgica que se empleó, la extracción de un tercer molar inferior es de por sí una intervención compleja, aunque necesaria para el paciente y puede entrañar complicaciones durante el acto quirúrgico.

Con respecto a los pacientes, y dada nuestra experiencia previa, una dificultad fue la adecuada selección de los pacientes. Y otra fue el correcto seguimiento por parte del paciente del tratamiento postoperatorio; cumpliendo con todas las dosis y la pauta prescrita, aunque para minimizar esta posible dificultad, facilitamos el cumplimiento instruyendo a los pacientes previamente, dándoles normas expresas y pidiéndoles que anote las veces que se lo administran el producto.

Como limitación, nos gustaría destacar que, dada la carencia de un protocolo universalmente aceptado, el estudio compara al grupo tratamiento, frente a un placebo, en vez de contra una terapia aceptada y validada.

Otra limitación del estudio es el no haber podido medir la toma de analgésicos de una manera más exacta o precisa a lo largo del tiempo, y poder comparar esta medida no solo con un valor absoluto, sino por tramos de tiempo como se ha hecho con la valoración del dolor (EVA).

Nos hubiese gustado valorar el cierre completo de la herida, para poder valorar el efecto de la cicatrización sobre los tejidos bucales del AH, pero por el diseño del estudio no fue posible.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

VIII.CONCLUSIONES





VIII. CONCLUSIONES:

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento según los parámetros clínicos de inflamación facial.
2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la apertura bucal a las 24 horas postoperatorias, presentando menos trismo los pacientes que recibieron ácido hialurónico. Esta diferencia no se encuentra a los 7 días entre grupos.
3. Existen diferencias significativas en cuanto al dolor, presentando menos dolor y menor toma de analgésicos los pacientes que recibieron ácido hialurónico, por lo que podemos afirmar que la aplicación local de ácido hialurónico después del tratamiento quirúrgico de la extracción del tercer molar inferior, es útil para la reducción del dolor de los pacientes.
4. Todos los pacientes experimentaron aumento de las variables inflamación y dolor a las 24 horas y se estabilizaron a los 7 días, excepto para la apertura que experimentó una disminución.
5. No se observaron efectos secundarios ni reacciones adversas relacionadas con la aplicación del ácido hialurónico en ninguno de los pacientes.
6. Se observó un mayor porcentaje de complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el grupo control frente al grupo experimental.
7. Encontramos diferentes correlaciones entre las variables quirúrgicas (dificultad quirúrgica, tiempo quirúrgico y tiempo de ostectomía) y los parámetros clínicos de la inflamación (GO, TP, TC, AP) que concuerdan con los conocimientos que tenemos del proceso inflamatorio como: la relación lineal y positiva entre ellos en el grupo estudio, y en el grupo control una relación lineal y negativa tanto



en el tiempo quirúrgico y la apertura, como entre la toma de analgésicos y el dolor.

8. La IL-6 se elevó en todos los pacientes tanto del grupo control como del que recibió AH. Con respecto a TNF- α no se observaron diferencias significativas entre los tres momentos de medición.
9. Encontramos diferentes correlaciones entre las interleuquinas (TNF- α e IL-6) y las diferentes variables de inflamación. Se pueden destacar, en el grupo AH, la relación lineal directa entre el tiempo de ostectomía y el nivel de TNF- α a las 24 horas. Para el grupo control se observó una relación lineal inversa entre IL-6 y la apertura bucal, y una relación lineal directa entre TNF- α y TP a los 7 días.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

IX. BIBLIOGRAFÍA





IX. BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Donado M y Martínez JM. Cirugía Bucal, Patología y Técnica. 4^a ed. Masson. Barcelona, 2013.
- ² Chaparro AV, Pérez S, Valmaseda E, Berini L, Gay C. Morbilidad de la extracción de los terceros molares en pacientes entre los 12 y 18 años de edad. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10 (5): 422-31.
- ³ Blanco Ballesteros GE. Terceros molares impactados: evolución del proceso quirúrgico. Revisión de la literatura. Rev Euro Odontoestol. 2011; 09: 33-9.
- ⁴ Cáceres-Madroño E, Martínez-González JM, Méniz-García C, López-Carriches MC, Madrigal MPC. Estudio del grado de dificultad en la extracción de los terceros molares inferiores en relación con la experiencia profesional: Período preoperatorio (Parte I). Arch Odontoestol. 1998; 14 (4): 229-36.
- ⁵ Amin MM, Laskin DM, Egypt T, Chicago. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pat. 1983; 55: 448-51.
- ⁶ Ruta DA, Bissias E, Ogston S, Ogden GR. Assessing health outcomes after extraction of third molars: the postoperative symptom severity (PoSSe) scale. British Journal of Oral Maxillofac Surg. 2000; 38: 480-87.
- ⁷ Barajas-Cortés LL, Hernández-Sánchez MJ, Aguilar-Orozco SH, Guerrero-Castellón MP. Control de dolor post-extracción con clorhexidina en gel. Rev Odontol Latinoam. 2011; 3(2): 39-43.



- ⁸ López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 432-39.
- ⁹ Cohen C M. Profilaxis antibiótica en cirugías de terceros molares: ¿es realmente necesaria?. *Rev Mex Odontol Clin*. 2008; 2 (3): 22-4.
- ¹⁰ Prieto I, Prieto-Fechech A, Bascones A. Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol*. 2005; 21 (5): 251-58.
- ¹¹ Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J biological chemistry*. 1934; 107 (3): 629-34.
- ¹² Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett*. 2007; 29: 17-25.
- ¹³ Vangelisti R, Pagnacco O, Erra C. Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations: preliminary. *Clin Trial Translation Ofattualità Terapeu Internazional*. 1997; 3: 1-7.
- ¹⁴ Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent*. 2012; 19 (21): 575-8.
- ¹⁵ Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hygiene*. 2011; 9: 9-16.
- ¹⁶ Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012; 16 (2): 185-94.



- ¹⁷ Yasuda T. Hyaluronan Inhibits Akt, Leading to Nuclear Factor- κ B Down-Regulation in Lipopolysaccharide-Stimulated U937 Macrophages. *J Pharmacol Sci.* 2001; 115: 509-15.
- ¹⁸ Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38: 299-303.
- ¹⁹ Bayaty FAL, Abdulla M, Abu Hassan MI, Masud M. Wound healing potential by hyaluronate gel instreptozotocin-induced diabetic rats. *Sci Res Essays.* 2010; 5(18): 2756-60.
- ²⁰ Hašova M, Črha T, Barbora S, Afraňkova J, Muthny T, Velebný V, Kubala L. Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human. Keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 277–84.
- ²¹ Mozzati M, Martinasso G, Pol R, Polastri C, Cristiano A, Muzio G, Canuto R. The impact of plasma rich in growth factors on clinical and biological factors involved in healing processes after third molar extraction. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 95 (3): 741-6.
- ²² Downie J, Mao Z, Rachel Lo ZW, Barry S, Bock M, Siebert JL, Bowman A, Ayoub A. A double-blind, clinical evaluation of facial augmentation treatments: a comparison of PRI1, PRI 2, Zyplast and Perlane. *J Plastic Reconst Aesthetic Surg.* 2009; 62:1636-43.
- ²³ Meng QG, Long X. A hypothetical biological synovial fluid for treatment of temporo mandibular joint disease. *Med Hypotheses.* 2008; 70: 835-37.
- ²⁴ Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investigations.* 2012; 16 (4): 1229-36.



- 25 Galli F, Zuffetti F, Capelli M, Fumagalli L, Parenti A, Testori T, Esposito M. Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity: a pilot multicenter placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2008; 1(3): 199-206.
- 26 Araújo Nobre M, Carvalho R, Malo P. Non-surgical treatment of peri-implant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Higiene*. 2009; 43 (1): 25-30.
- 27 Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally Invasive Treatment for Papillae Deficiencies in the Esthetic Zone: A Pilot Study. *Clin Implant Dent Related Res*. 2010; 12 (1):1-8.
- 28 Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and theoral ulcers of Behçet's disease. *JEADV*. 2008; 22: 590-5.
- 29 Sabater MM, Rodríguez ME, Muñoz J, López J, Chimenos E. Tratamiento de la mucositis oral con un protector de la mucosa DENTUM. 2006; 6 (1): 36-41.
- 30 Vucicevic Boras V, Canjuga I, Brailo Vlaho, Vidović Juras D. The Effect of Topical Hyaluronic Acid in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Acta Stomatol Croat*. 2011; 45 (2): 141.
- 31 Mendes R, Silva G, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP ,Alves JB, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol*. 2008; 53: 1155-62.
- 32 Neovius E, Lemberger M, Docherty AC, Hilborn J, Engstrand T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hidrogel. *J Plastic Reconst Aesthetic Surg*. 2013; 66: 37-42.



- ³³ Jing-liang Wu, Chen-guang Liu, Xiao-lei Wang, Zhen-hua Huang Preparation and characterization of nanoparticles based on histidine–hyaluronic acid conjugates as doxorubicin carriers. *J Mater Sci Mater Med.* 2012; 23:1921-1929.
- ³⁴ Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North American J Med scien.* 2013; 5(5):309.
- ³⁵ Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): A review. *Veterinarni medicina.* 2008; 53 (8): 397-411.
- ³⁶ Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting H. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2004;17 (5): 207-13.
- ³⁷ Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Correction of. *Int J Med Sci.* 2009; 6 (2): 65-71.
- ³⁸ Jiang D, Liang J, W. Noble P. Hyaluronan in Tissue Injury and Repair. *Annual Rev Cell and Developmental.* 2007; 23: 435-61.
- ³⁹ ³⁹Sukumar S, Drízhal I. Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica (Hradec Králové).* 2007; 50(4):225-228.
- ⁴⁰ Gall Y. Acide hyaluronique: structure, metabolisme et implication dans la cicatrisation. *Annales de dermatologie.* 2010; 137(1): 30-392.
- ⁴¹ Weigel PH, Hascall VC, Tammi M. Hyaluronan Synthases. *J Biol Chemistry.* 1997; 272 (22): 13997-14000.
- ⁴² Escudero, D. HAS2 (hyaluronan synthase 2). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2010; 14 (2):121-123.



- ⁴³ Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive?. *Annales of dermatologie*. 2010; 137(1):3-8.
- ⁴⁴ Pomarede N. Acide hyaluronique. *Ann Dermatol Venerol*. 2008; 135 (1): 35-38.
- ⁴⁵ Lataillade JJ, Albanese P, Uzan G. Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire. *Annales de dermatologie*. 2010; 137 (1): 15-22.
- ⁴⁶ Vivó Sesé I, Plá Miralles MD, Carbonell Ripoll C, Ricarte Amorós P, López Cacho JM, Russo G, et al. Estudio de eficacia del producto factor de crecimiento epidérmico + ácido hialurónico fórmula. *Actualidad Médica*. 2015; 100 (795): 76-80.
- ⁴⁷ Nikolovska VR, Popovska M, Minovska A, Nikolovski B, Kapusevska B. Influence of hyaluronic acid in periodontal tissue regeneration. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2013; 5 (3): 12.
- ⁴⁸ Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clinics in Dermatology*. 2008; 26: 123-159.
- ⁴⁹ Collins MN, Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering- A review. *Carbohydr Polym*. 2013; 92 (2): 1262-79.
- ⁵⁰ Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, Mahmoud A, Foti C, Tarantino U, Maffulli N. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016; 6(3): 293-299.
- ⁵¹ Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Ind J Dent Res*. 2010; 21 (4):575-8.



- ⁵² Gonçalves Boeckel D, Sadami Arai Shinkai R, Lima Grossi M, Rolim Teixeira E. In vitro evaluation of cytotoxicity of hyaluronic acid as an extracellular matrix of OFCOL II cells by the MTT assay. *Oral Maxillofac Surg.* 2014; 11 (6): 423-428.
- ⁵³ Berbis P. Acide hyaluronique et pathologie inflammatoire, auto-immune et cardio-vasculaire. *Annales de dermatologie.* 2010; 137 (1): 40-43.
- ⁵⁴ Ricardo Paniagua, Manuel Nistal, Pilar Sesma, Manuel Álvarez-Uría, Benito Fraile, Ramón Anadón, Francisco José Saéz. Base celular de la respuesta inmunitaria. *Libro de biología molecular y celular 4ªE.*
- ⁵⁵ Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontology.* 1999; 70 (4): 370-4.
- ⁵⁶ Harvima IT, Heikura H, Hyttinen M, Naukkarinen A. Hyaluronic acid inhibits the adherence and growth of monolayer keratinocytes but does not affect the growth of keratinocyte epithelium. *Arch Dermatol Res.* 2006; 298 (5): 207-19.
- ⁵⁷ Soo Bae M, Re Ko N, Jin Lee S, Bok Lee J, Nyoung Heo D, Byun W, et al. Development of novel photopolymerizable hyaluronic acid/heparin-based hydrogel scaffolds with a controlled release of growth factors for enhanced bone regeneration. *Macromolecular research.* 2016; 24 (9) 829-837.
- ⁵⁸ Lei Y, Rahim M, Segura T. Hyaluronic acid and fibrin hydrogels with concentrated DNA/PEI polyplexes for local gene delivery. *J Controlled Release.* 2011; 153(23): 255-261.
- ⁵⁹ Araujo Nobre A, Carvalho R, Malo P. Non surgical treatment of peri-implant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Canadian J Dental Hygiene.* 2009; 43 (1): 9-14.



- ⁶⁰ Sieger D, Korzinskas T, Jung O, Stojanovic S, Wensch S, Smeets R, Gosau M, Schnettler R, Najman S, Barbeck M. The Addition of High Doses of Hyaluronic Acid to a Biphasic Bone Substitute Decreases the Proinflammatory Tissue Response. *Int J Mol Sci.* 2019; 22: 20-28.
- ⁶¹ Lima GS, Silva GF, Gomes APN, Araújo LM, Salum FG. Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. *J Applied Oral Sci.* 2010; 18 (5): 533-7.
- ⁶² Antunes JC, Oliveira JM, Reis RL, Soria JM, Gómez-Ribelles JL, Mano JF. Novel poly(L-lactic acid)/hyaluronic acid macroporous hybrid scaffolds: Characterization and assessment of cytotoxicity. *J biomedical Materials Res.* 2010; 94 (3): 856-869.
- ⁶³ Shuborna NS, Chaiyasamut T, Sakdajeyont W, Vorakulpipat C, Rojvanakarn M, Wongsirichat N. Generation of novel hyaluronic acid biomaterials for study of pain in third molar intervention: a review. *J Dent Anesth Pain Med.* 2019; 19 (1): 11-19.
- ⁶⁴ Bronstone A, Neary JT, Lambert TH, Dasa V. Supartz (Sodium Hyaluronate) for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review of Efficacy and Safety. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2019; 12: 1-10.
- ⁶⁵ Orozco-Solis M, Garcia-Avalos Y, Pichardo-Ramirez C, Tobias-Azua F, Zapata-Morales JR, Aragon-Martinez OH, et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Pathology Oral Surgery.* 2016; 21 (1): 127-34.
- ⁶⁶ Osunde OD, Adebola RA, Omeje UK. Management of inflammatory complications in third molar surgery: A review of the literature. *Afr Health Sci.* 2011; 11 (3): 530-537.



- ⁶⁷ Mohammad S, Singh V, Wadhwani P, Tayade HP, Rathod OK. Sublingual piroxicam in the management of postoperative pain after surgical removal of impacted mandibular third molar. *Indian J Dent Res.* 2012; 23: 839-40.
- ⁶⁸ Moraschini V, Hidalgo R. Effect of submucosal injection of dexamethasone after third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45 (2): 232-240.
- ⁶⁹ Ruiz Sáenz, Pedro Luis. Eficacia del acetónido de triamcinolona intralesional en el control del postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2012.
- ⁷⁰ Gonzalez-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease-Management with Topical Corticosteroids: Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future. *J Dent Res.* 2005; 84 (4): 302-308.
- ⁷¹ Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez GC, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R. Corticoides: su uso en patología de la mucosa oral. *Med Oral.* 2003; 8: 248-59.
- ⁷² Murugesan K, Sreekumar K, Sabapathy B. Comparison of the roles of serratiopeptidase and dexamethasone in the control of inflammation and trismus following impacted third molar surgery. *Indian J Dent Res.* 2012; 23: 709-13.
- ⁷³ Simone JL, Jorge WA, Ratto AC, Girio T, Perixoto I. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res.* 2013; 27 (3): 266-71.
- ⁷⁴ Paiva-Oliveira JG, Bastos, Paulo Roberto Haidamus Oliveira, Pontes ERC, da Silva, Júlio César Leite, Delgado JAB, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg.* 2016; 20 (2): 123-133.



- ⁷⁵ Koçer G, Yuce E, Oncul AT, Dereci O, Koskan O. Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43 (5): 639-643.
- ⁷⁶ Benetello V, Sakamoto F, Giglio F, Sakai V, Calvo A, Modena K, et al. The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. *Brazilian J Med Bio Res*. 2007; 40 (8):1133-1140.
- ⁷⁷ Costa FWG, Esses DFS, de Barros Silva, Paulo Goberlânio, Carvalho FSR, Sá CDL, Albuquerque AFM, et al. Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical removal of third molars? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth Prog*. 2015; 62 (2):57-63.
- ⁷⁸ Vane J, Botting R. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Res*. 1998; 47 (2): 78-87.
- ⁷⁹ Nagendra S. Chunduri, Tanveer Kollu, Venkateswarulu R. Goteki, Kiran K. Mallela, Krishnaveni Madasu. Efficacy of aceclofenac and diclofenac sodium for relief of postoperative pain after third molar surgery: A randomised open label comparative study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4 (2): 144-145.
- ⁸⁰ Romero-Ruiz MM, Herrero-Climent M, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica. Una aproximación racional. *RCOE*. 2006; 11 (2): 205-215.
- ⁸¹ Neha Jain, Anisha Maria Randomized Double Blind Comparative Study on the Efficacy of Ibuprofen and Aceclofenac in Controlling Post-Operative Sequelae after Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011; 10 (2): 118-122.



- ⁸² Hitesh Mishra and Farhan Ahmad Khan A double-blind, placebo-controlled randomized comparison of pre and postoperative administration of ketorolac and tramadol for dental extraction pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28 (2): 221-225.
- ⁸³ Isiordia-Espinoza MA, de Jesús Pozos-Guillén A, Aragon-Martinez OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *British J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 52 (9): 775-783.
- ⁸⁴ Esteller Martínez V, Paredes García J, Valmaseda Castellón E, Berini Aytés L, Gay-Escoda C. Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido. *Med Oral Patol Oral Surg Bucal*. 2004; 9 (5): 444-453.
- ⁸⁵ Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O, Thacker MA, Zelaya FO, Wooldridge CL, et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain*. 2015; 156 (7): 1301-1310.
- ⁸⁶ Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug safety*. 2014; 37 (11): 897-902.
- ⁸⁷ Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhanian AP Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2012; 3 (2): 144-147.
- ⁸⁸ Carini F, Ingrosso R, Greco F, Monai D, Porcaro L, Ciaravino M. Controllo del dolore dopo chirurgia estrattiva. Due diversi FANS a confronto. *Dent Cadmos*. 2010; 78 (1): 31-37.
- ⁸⁹ Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G. Comparación del efecto del naproxeno, etodolaco y diclofenaco en las secuelas postoperatorias de la cirugía del tercer molar: un estudio aleatorizado, cruzado ya doble ciego. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19 (3):195-201.



- ⁹⁰ Rodríguez-Pérez M, Bravo-Pérez M, Sánchez-López JD, Muñoz-Soto E, Romero-Olido MN, Baca-García P. Effectiveness of 1% versus 0.2% chlorhexidine gels in reducing alveolar osteitis from mandibular third molar surgery: A randomized, double-blind clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18 (4):693-700.
- ⁹¹ Sridhar V, Greeshma L, Wali G, Shyla H. N. Evaluation of the Perioperative Use of 0.2% Chlorhexidine Gluconate for the Prevention of Alveolar Osteitis After the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Clinical Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011; 10 (2): 101-111.
- ⁹² Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin periodontology*. 2003; 30 (2): 159-64.
- ⁹³ Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Papa M, Cassini MA, et al. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Annali di stomatologia*. 2011; 2 (3-4):3.
- ⁹⁴ Cristina GM, Stana P, Maniu G, Traian DH, Silvia DA. Biotechnological value of the hyaluronic acid in periodontal treatment. *Romanian Biotechnological Letters* 2013; 18 (4): 8551-8.
- ⁹⁵ Sapna, N. and Vandana, K. L. Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *J Investigative Clin Dentistry*. 2011; 2 (3): 162-170.
- ⁹⁶ Popovska M, Kievski R, Angelovski B, Belazelkoska Z, Stefanovska E, Kanurkova L. Application of gengigel in the treatment of gingival inflammation. *Balkan J Stomatol*. 2012; 16 (1): 43-5.



- ⁹⁷ Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, Liani G, Borelli V, Castronovo G, et al. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Annali di stomatologia*. 2012; 3 (2): 75.
- ⁹⁸ Park MS, Chang JY, Kang JH, Park KP, Kho HS. Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral diseases*. 2010; 16 (4): 382-7.
- ⁹⁹ Favia G, Marigliò MA, Maiorano E, Cassano A, Capodiferro S, Ribatti D. Accelerated wound healing of oral soft tissues and angiogenic effect induced by a pool of aminoacids combined to sodium hyaluronate (Aminogam). *J Biologic Regulators & Homeostatic Agents*. 2008; 22 (2): 109-16.
- ¹⁰⁰ Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul SJ, Jentsch H. Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2013; 84: 941-949.
- ¹⁰¹ Mesa F, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol*. 2002 ;17:747-53.
- ¹⁰² El-Sayed KMF, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*. 2012; 16 (4): 1229-36.
- ¹⁰³ Gupta S, Kediege SD, Gupta A, Jain K. Evaluation of Gengigel® Application in the Management of Furcation with Coronally Advanced Flap through Surgical Re-Entry-A Split Mouth Clinical Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):27-32.



- ¹⁰⁴ Tarnow D, Elian N, Fletcher P, Froum P, Magner A, Cho SC, Salama M, Slama H, Garber DA. Vertical distance from the crest of bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants. *J Periodontal*. 2003; 74(12): 1785-1788.
- ¹⁰⁵ Yazan M, Kocyigit ID, Atil F, Tekin U, Gonen ZB, Onder ME. Effect of hyaluronic acid on the osseointegration of dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57 (1): 53-57.
- ¹⁰⁶ Huang L, Cheng YY, Koo PL, Lee KM, Qin L, Cheng JCY, Kumta SM. The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures. *J Biomed Mater Res A*. 2003; 66(4):880-4.
- ¹⁰⁷ Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of Osteoinduction in Bone Wound Healing by High-Molecular Hyaluronic Acid. *Bone*. 1995; 16 (1): 9-15.
- ¹⁰⁸ Jacob A, Faddis BT, Chole RA. MeroGel Hyaluronic Acid Sinonasal Implants: Osteogenic Implications. *Laryngoscope*. 2002; 112: 37-42.
- ¹⁰⁹ Aslan M, Simsek G, Day E. The Effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbits. *J Biomaterials Applications*. 2006; 20:209-220.
- ¹¹⁰ De Brito Bezerra B, Amade Mendes Brazao M, Lindoso Gomes de Campos M, Zaffalon Casati M, Sallum EA, Sallum AW. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects. *Clin. Oral Impl Res*. 2012; 23(8):938-942.
- ¹¹¹ Amade Mendes Brazão M, De Brito Bezerra B, Zaffalon Casati M, Sallum EA, Sallum AW. Hyaluronan does not improve bone healing incritical size calvarial defects in rats -a radiographic evaluation. *Braz J Oral Sci* 2010; 9: 124-12.



- ¹¹² Engström PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Norhagen Engstrom G. The effect of hyaluronan on Bone and soft tissue and immune response in wound healing, *J Periodontol*. 2001; 72 (9): 1192-200.
- ¹¹³ Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: A randomized clinical trial. *Quintessence International Periodontology*. 2013; 44 (3):231-40.
- ¹¹⁴ Kim HD, Valentini RF. Retention and activity of BMP-2 in hyaluronic acid-based scaffolds in vitro. *J Biomedical Materials Research*. 2002; 59: 573-8584.
- ¹¹⁵ Park JK, Shim JH, Kang KS, Yeom J, Jung HS, Kim JY. Solid Free-Form Fabrication of Tissue-Engineering Scaffolds with a Poly(lactic-co-glycolic acid) Grafted Hyaluronic Acid Conjugate Encapsulating an Intact Bone Morphogenetic Protein-2/Poly(ethylene glycol) Complex. *Advanced Functional Materials*. 2011; 21 (15): 2906-2912.
- ¹¹⁶ Liu Y, Zhen Shu X, Prestwich GD. Osteochondral Defect Repair with Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in an Injectable, In Situ, Cross-Linked Synthetic Extracellular Matrix. *Tissue Engineering*. 2006; 12 (12): 3405-16.
- ¹¹⁷ Arpağ DE, Damlar I, Altan A, Tatli U, Günay A. To what extent does hyaluronic acid affect healing of xenografts? A histomorphometric study in a rabbit model. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26:1-8.
- ¹¹⁸ Ismah N, Soegiharto BM, Debora HS. The effectivity of Hyalunonic Acid 0.1% on the Healing Process of Traumatic Ulcer caused by Fized Orthodontic Appliance. *J Dentistry Indonesia*. 2013; 16 (3): 585-592.



- ¹¹⁹ Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 461-5.
- ¹²⁰ López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Canovas A. Clinical evaluation of polyvinylpyrrolidone Sodium Hyalonurate Gel and 0.2% Chlorhexidine gel for pain after oral Mucosa biopsy: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 2159-2163.
- ¹²¹ Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hygiene.* 2011; 9: 9–16.
- ¹²² Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, Tanyeri H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(11): 1399-403.
- ¹²³ Gocmen G, Gonul O, Oktay NS, Yarat A, Goker K. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015; 43 (7): 1033-7.
- ¹²⁴ Gocmen G, Aktop S, 1 Tüzüner B, Goker B, Aysen Yarat A. Effects of hyaluronic acid on bleeding following third molar extraction. *J Appl Oral Sci.* 2017; 25 (2): 211-216.
- ¹²⁵ Yilmaz N, Demirtas N, Kazancioglu HO, Bayer S, Acar AH, Mihmanli A. The efficacy of hyaluronic acid in postextraction sockets of impacted third molars: A pilot study. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20 (12): 1626-1631.



- ¹²⁶ Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 13 (17): 31468-4.
- ¹²⁷ Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019; 47 (2): 280-286.
- ¹²⁸ Guazzo R, Perissinotto E, Mazzoleni S, Ricci S, Peñarrocha-Oltra D, Sivoletta S. Effect on wound healing of a topical gel containing amino acid and sodium hyaluronate applied to the alveolar socket after mandibular third molar extraction: A double-blind randomized controlled trial. *Quintessence Int.* 2018; 49 (10): 831-840.
- ¹²⁹ Teles RP, Gursky LC, Faveri M, Rosa EA, Teles FRF, Feres M, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 313-323.
- ¹³⁰ Buduneli N, Kinane D.F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011; 38 (11): 85-105.
- ¹³¹ Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-1: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *J Medicine Life.* 2012; 5 (4): 390-397.
- ¹³² Carrillo de Albornoz Sainz A, García Kass A, Bascones Martínez A The role of IL-6 and TNF-alfa in periodontal disease. *Av Periodon Implantol.* 2006; 18 (2): 83-89.



- ¹³³ Vilaek J, Lee TH. Tumor Necrosis Factor; New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biological*. 1991; 266 (12):7313-16.
- ¹³⁴ Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CHC, Bogo Chies JA, Rösing CK. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodont Res*. 2013; 48: 126-133.
- ¹³⁵ Shaddox L.M, Wiedey J, Calderon N.L, Magnusson I, Bimstein E, Bidwell J.A, Zapert E.F, Aukhil I, Wallet S.M. Local Inflammatory Markers and Systemic Endotoxin in Aggressive Periodontitis. *J Dent Res*. 2011; 90 (9): 1140–1144.
- ¹³⁶ Oliveira APL, Faveri M, Gursky LC, Mestnik MJ, Feres M, Haffajee AD, Socransky SS, Teles RP. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 295-302.
- ¹³⁷ López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. Variations of interleukin-6 after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11:520-6.
- ¹³⁸ Mesgarzadeh AH, Abolfathi AA, Dastgiri S, Shaaker M, Vatankhah AM, Solehakahnamoiee S, Darabi M. Interleukin-1 beta, interleukin-6 and TGF-beta in follicular tissue of impacted third molars. *Eur. Cytokine Netw*. 2011; 22 (2): 103-6
- ¹³⁹ Beklen,A., Laine,M,. Venta,I,. Hyrkas,T.; Konttinen,Y.T. Role of TNF-alpha and its receptors in pericoronitis. *J Dent Res*. 2005; 84 (12): 1178-1182.



- ¹⁴⁰ Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018; 89 (1): 36-45.
- ¹⁴¹ Fernández-Ferro M, Fernández-Sanromán J, Blanco-Carrión A, Costas-López A2, López-Betancourt A, Arenaz-Bua J, Stavaru Marinescu B. Comparison of intra-articular injection of plasma rich in growth factors versus hyaluronic acid following arthroscopy in the treatment of temporomandibular dysfunction: A randomised prospective study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45 (4): 449-454.
- ¹⁴² Gurung T, Singh RK , Mohammad S, Pal US, Mahdi AA, Kumar M. Eficacia de la artrocentesis frente a la artrocentesis con ácido hialurónico sódico en la osteoartritis de la articulación temporomandibular: una comparación. *Natl J Maxillofac Surg* 2017; 8 (1): 41-49.
- ¹⁴³ Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, Lopez MA, Carinci F, Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29(4):572-582.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Odontología

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR:
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.
KARINA MICHELLE DAVID UBIÑAS

X. ANEXOS





X. ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ ETICO



Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/111

17 de abril de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 03/04/2013, acta 04.1/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Valoración postquirúrgica de los efectos del ácido hialurónico sobre los tejidos bucales expuestos al trauma quirúrgico de la extracción del tercer molar inferior"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por **Dña Karina David Ubiñas**, alumna del Master de Ciencias Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 17 de abril de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos



ANEXO 1-A

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: ***EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR INFERIOR: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.***

Investigador principal: Dra. Blanca Guisado Moya, Directora del Máster de Cirugía e Implantes de la Universidad Complutense de Madrid.

Investigador de campo: Karina David Ubiñas, Licenciada en Odontología.

Ubicación: Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid

Código:

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar la decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación odontólogo-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede pedir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevo análisis.

Si usted decide participar en el estudio, será sometido a exploración clínica, radiográfica y fotográfica. Las intervenciones se realizarán con anestesia local (con los riesgos inherentes a ella), y durante la cirugía se realizarán mediciones en diferentes momentos.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo tiene **el objetivo** final de evaluar si el ácido hialurónico, comparado con un bioadhesivo y un placebo, y aplicado de manera tópica, en forma de gel, en la zona quirúrgica, promueve una mejora de la cicatrización, una disminución del dolor e inflamación, y una menor posibilidad de infección. Para ello, se le proporcionará el producto y se le explicará cómo debe aplicárselo en la zona, con qué frecuencia y duración del tratamiento (una vez al día durante una semana). Se le realizarán exploraciones clínicas y fotografías periódicas para valorar la mejora clínica de los tejidos a las 24 horas, a los 7 días, a los 14 días y a los 21 días.

En la primera intervención se extraerá el tercer molar de un lado, y se le aplicará un producto que puede ser el ácido hialurónico, un bioadhesivo o un placebo, la elección del producto que recibirá será elegida al azar por un programa informático. Posteriormente se le revisará periódicamente, retirándose las suturas a los 7 días. Si usted precisa de extracción quirúrgica del tercer molar contralateral, tres semanas después se extraerá el tercer molar del otro lado, aplicándose un producto que no se le aplicó en la primera intervención (podrá ser ácido hialurónico, bioadhesivo o placebo) también elegido al azar, y nuevamente se le revisará periódicamente y se retirarán las suturas una semana después.



Usted tendrá que rellenar un cuestionario después de cada intervención, que entregará a los investigadores. Además se le entrevistará (mediante un cuestionario de satisfacción) a los siete días de la intervención para conocer su opinión sobre los productos empleados.

El ácido Hialurónico es una sustancia natural, presente en los tejidos de nuestro organismo de manera natural y que por sus propiedades bacteriostáticas, antiinflamatoria y analgésicas se ha usado en otros campos de la medicina y la odontología, como la medicina estética, reumatología, oftalmología, ginecológica y urología, en cirugía general, periodoncia y medicina oral etc. No presenta efectos adversos ni secundarios conocidos.

El bioadhesivo es una sustancia farmacológica con capacidad para pegarse a los tejidos y protegerlos del medio exterior. Está compuesto por los mismos componentes que el producto que contiene AH, pero no presenta ácido hialurónico.

El placebo, es una sustancia que no tiene efecto farmacológico, inocua para el cuerpo (de aspecto exactamente igual a la sustancia que se está investigando pero que no contiene el fármaco), pero que puede ejercer un efecto psicológico debido a las expectativas que tiene el paciente sobre recibir un medicamento activo. Y que habitualmente se utiliza a la hora de realizar estudios clínicos sobre los efectos de otros medicamentos activos para comparar sus efectos con los del medicamento. En este caso el ácido hialurónico y el bioadhesivo. Es importante que usted entienda que parece un medicamento real, pero que realmente no lo es.

RIESGOS Y PRECAUCIONES

La aplicación de **los productos empleados** en el estudio **no supone ningún riesgo para usted, y no precisa de precauciones adicionales al tratamiento habitual de la extracción de la muela del juicio**. Ya que ninguno de los medicamentos empleados presenta efectos adversos, ni efectos secundarios conocidos.

BENEFICIOS POR LA PARTICIPACIÓN

El beneficio que le reporta a usted su participación es poder recibir en el momento de la cirugía y durante una semana una producto que minimizan los efectos que aparecen casi de manera sistemática en los pacientes tras la extracción de las muelas del juicio, como son la inflamación, el trismo y el dolor, y por tanto es beneficioso para su postoperatorio inmediato y su pronta recuperación. Así como colaborar en el avance de la ciencia médica

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Debido a que el tratamiento que se propone en este estudio clínico comprende las mismas maniobras y medicación que se emplean en la práctica habitual de extracción de las muelas del juicio, la alternativa es recibir un tratamiento similar, sin recibir los productos del estudio y sin incluir los datos que se generan de las mediciones y revisiones que se le realizaran para general los resultados del estudio.



CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su historia clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Solo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el investigador principal e investigadores colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de la historia clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal y los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia.

La información recogida en este estudio será archivada en un ordenador. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada. Es posible que personas autorizadas de organismos de la Administración Pública estudien sus registros médicos, sin violar la confidencialidad, para comprobar que el estudio ha sido llevado a cabo de forma correcta. Esto sólo puede hacerse si usted da su permiso, y por ello se entiende que al firmar este documento de consentimiento informado, usted está otorgando este permiso.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores, principales del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse a nosotros o al servicio de atención al paciente.

De producirse alguna complicación relacionada con el estudio, deberá informar de ello en un plazo máximo de 7 días.

D/Doña _____ en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente INFORMADO/A por el Facultativo/a y considero que he comprendido la naturaleza y propósito del procedimiento y el estudio. Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y, por ello, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me practique la extracción de terceros molares y para mi inclusión en este estudio.

Y para que así conste, firmo el presente original después de leído.

En Madrid, a _____ de _____ de _____

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma del investigador

DNI:

Nº de colegiado:



DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TITULO DEL ESTUDIO:

CODIGO DE PROTOCOLO:

Yo (nombre y apellidos):

.....

He leído la hoja de información que se me ha enterado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Investigador:

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera.

2º sin tener que dar explicaciones.

3º sin que esto repercuta en mis cuidados odontológicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Fecha:

DNI:

Firma del Investigador

Fecha:

Nº de colegiado:

Este documento se firma por duplicado quedando uno para el investigador y otro para el paciente.



ANEXO 2. INDICE DE DIFICULTADA QUIRÚRGICA. VALOR IDQ: _____

ALTURA DE LA MANDÍBULA (mm)

<input type="checkbox"/>	1-30 mm _____	(Valor 0)
<input type="checkbox"/>	31-34 mm _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	35-39 mm _____	(Valor 2)

ANGULO DEL SEGUNDO MOLAR

<input type="checkbox"/>	1°-59° _____	(Valor 0)
<input type="checkbox"/>	60°-69° _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	70°-79° _____	(Valor 2)
<input type="checkbox"/>	80°-89° _____	(Valor 3)
<input type="checkbox"/>	≥90° _____	(Valor 4)

FOLÍCULO

<input type="checkbox"/>	0 mm _____	(Valor 2)
<input type="checkbox"/>	<1 mm _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	>1 mm _____	(Valor 0)

FORMA Y DESARROLLO DE LA RAÍCES

<input type="checkbox"/>	Menos de 1/3 _____	(Valor 2)
<input type="checkbox"/>	De 1/3 a 2/3 _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	Más de 2/3:	
	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <div style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> Morfología completa _____ (Valor 3) Curvatura desfavorable _____ (Valor 2) Curvatura favorable _____ (Valor 1) </div> </div>	

POSICIÓN

<input type="checkbox"/>	Horizontal _____	(Valor 2)
<input type="checkbox"/>	Mesioangular _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	Vertical _____	(Valor 0)
<input type="checkbox"/>	Distoangular _____	(Valor 2)

TRAYECTORIA DE ERUPCIÓN (Recubrimiento óseo)

<input type="checkbox"/>	Sin recubrimiento _____	(Valor 0)
<input type="checkbox"/>	Cúspide distal cubierta _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	Cúspide mesial cubierta _____	(Valor 2)
<input type="checkbox"/>	Totalmente cubierto _____	(Valor 3)

ESPACIO DESDE DISTAL DEL 2°M HASTA LA RAMA ASCENDENTE

<input type="checkbox"/>	> Que el diámetro MD del 3 M inf. _____	(Valor 0)
<input type="checkbox"/>	Mismo diámetro MD del 3 M inf. _____	(Valor 1)
<input type="checkbox"/>	< Que el diámetro MD del 3 M inf. _____	(Valor 2)



ANEXO 2-A. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS INVESTIGADORES.

Paciente: _____ **Edad:** _____ **Sexo:** _____ **Raza:** _____ **NºHa:** _____

Fecha: _____ **Cirugía:** 1 2 **Producto:** A B

- Posición del molar e IDQ:

- Apertura bucal antes de cirugía: _____cm

- Medidas de Inflamación LASKIN: Medición GO
Medición TC
Medición TP

	cm
	cm
	cm

- Dosis de anestésico (cartuchos):

Dentario y lingual _____ Bucal _____ Refuerzo _____

- Puntos simples Total: Papila 6 : Papila 7: Puntos colchonero:

- Tiempo de cirugía:

		min			seg
--	--	-----	--	--	-----

- Tiempo de ostectomía:

		min			seg
--	--	-----	--	--	-----

Fecha	Sondaje primer molar						Sondaje segundo molar						Mediadores: valor Periotron	
Día 0	v						Día 0							
	L													
Día 1	v						Día 1							
	L													
Día 7	v						Día 7							
	L													
Día 14	v													
	L													
Día 21	v													
	L													

Valor de la Inflamación según Amin y Laskin				
Fecha	C del Ojo- A. Goníaco	Trago –comisura bucal	Trago- Pogonión	Apertura Bucal
Día 0				
Día 1				
Día 7				
Día 14				
Día 21				



ANEXO 3-. CUESTIONARIO POST-CIRUGÍA.

Cirugía: 1 2

Producto: A B

Nº Paciente:

Investigador:

Fecha:

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL CUESTIONARIO

- Marque en la línea, la intensidad del dolor, teniendo en cuenta que el 10 corresponde al dolor más intenso y el 0 a la ausencia de dolor
- Deberá rellenar la totalidad de las preguntas (muy importante).
- Cualquier corrección que realice tendrá que hacerla de forma clara.
- Si tiene alguna duda no dude en contactar con nosotros.
- Gracias por completar el cuestionario.
- Firme al finalizar el cuestionario.



ANEXO 3-A. CUESTIONARIO POST-CIRUGÍA.

Paciente: _____ NºHa: _____

Cirugía: 1 2 Producto: A B

- ¿A qué hora volvió a notar sensación normal en el labio y la cara?

		h			min
--	--	---	--	--	-----

- ¿A qué hora empezó a notar dolor?

		h			min
--	--	---	--	--	-----

- Marque en la siguiente línea el dolor sentido en los momentos indicados:

6h después de la cirugía

😊	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	😞
Nada de dolor												Peor dolor imaginable

12h después de la cirugía

😊	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	😞
Nada de dolor												Peor dolor imaginable

24h después de la cirugía

😊	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	😞
Nada de dolor												Peor dolor imaginable

48h después de la cirugía

😊	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	😞
Nada de dolor												Peor dolor imaginable

- Toma de analgésicos:**

- ¿A qué hora tomó el primer Metamizol o Nolotil?

		h			min
--	--	---	--	--	-----

- Si tuvo que tomar más, ¿a qué hora los tomó?

		h			min
--	--	---	--	--	-----

		h			min
--	--	---	--	--	-----

		h			min
--	--	---	--	--	-----

		h			min
--	--	---	--	--	-----

		h			min
--	--	---	--	--	-----

		h			min
--	--	---	--	--	-----





ANEXO 3-B. CUESTIONARIO POST-CIRUGÍA



Paciente: _____ NºHª: _____



Cirugía: 1 2 Producto: A B



Marque en la siguiente línea el dolor sentido en los momentos indicados:



Medición del dolor a las 12 horas de cada día

3er día después de la cirugía	
	
0	10
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
Nada	Peor dolor

4 día después de la cirugía	
	
0	10
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
Nada	Peor dolor

5 día después de la cirugía	
	
0	10
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
Nada de dolor	Peor dolor imaginable

6 día después de la cirugía	
	
0	10
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
Nada de dolor	Peor dolor imaginable

7 día después de la cirugía	
	
0	10
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
Nada de dolor	Peor dolor imaginable

- ¿Ha padecido algún síntoma o signo anormal durante las horas posteriores a la cirugía? Si es así, por favor indíquelo y si es necesario continuar escribiendo por detrás.



ANEXO 3-C. GRADO DE CUMPLIMIENTO DE APLICACIÓN DEL PRODUCTO.

Paciente: _____ N°H: _____

Cirugía: 1 2 Producto: A B C

NORMAS DE APLICACIÓN DEL PRODUCTO:

- 1) Cepillado de la zona con cepillo de cerdas blandas.
- 2) Secar la zona, con una gasa.
- 3) Aplicar el gel con la ayuda del aplicador sobre una torunda de algodón o sobre el dedo con las manos limpias y masajear la zona quirúrgica de manera cuidadosa tanto por vestibular (por la parte de fuera de la herida entre los dientes y el carrillo) como por lingual (por la parte de dentro, por la zona de la lengua).
- 4) Extender la cantidad necesaria de gel sobre la lesión.
- 5) En caso de lesiones muy extensas asegúrese de cubrir toda la superficie.
- 6) Repetir la aplicación cuatro veces al día durante una semana.
- 7) Se aconseja no comer ni beber al menos durante 30 minutos después de su aplicación.

Aplicar producto después de cepillarse los dientes, después del desayuno, a media mañana, después de la comida y tras la cena. Permanecer sin comer ni beber media hora después de la aplicación:

	Desayuno	Media mañana	Comida	Cena
Día 0				
Día 1				
Día 2				
Día 3				
Día 4				
Día 5				
Día 6				
Día 7				

➤ Pensando en la aplicación del producto esta semana pasada, como le resultó su forma de aplicación:
(Por favor, marque las casillas que crea convenientes)

Fácil de aplicar

☐

Difícil de aplicar

☐

Aplicación agradable y sin dolor

☐

Desagradable e irritante al uso

☐

Firma y Fecha:



ANEXO 4-. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DEL ESTUDIO PILOTO.

TABLA 85: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN MOMENTO 1.

DESCRIPTIVOS DÍA 0 - MOMENTO 1.																		
	GO			TC			TP			AP (TRISMO)			TNF ALFA			IL-6		
	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo
Media	10,453	10,410	10,500	11,337	11,330	11,344	15,079	14,900	15,278	4,926	4,780	5,089	4,441	5,567	3,190	1,176	0,915	1,466
I.C. (media)	10,108	10,020	9,807	11,048	11,000	10,767	14,667	14,575	14,391	4,707	4,479	4,738	1,998	1,072	0,753	0,596	0,486	0,210
95%	10,797	10,800	11,193	11,625	11,660	11,922	15,491	15,225	16,164	5,145	5,081	5,440	6,884	10,061	5,626	1,756	1,343	2,722
Mediana	10,500	10,350	10,500	11,200	11,450	11,200	15,000	15,000	15,000	4,900	4,550	4,900	2,946	3,844	1,891	0,755	0,677	0,963
Varianza	0,512	0,297	0,813	0,358	0,213	0,565	0,732	0,207	1,329	0,206	0,177	0,209	25,690	39,475	10,047	1,446	0,359	2,669
Desv. típ.	0,715	0,545	0,901	0,598	0,462	0,752	0,855	0,455	1,153	0,454	0,421	0,457	5,069	6,283	3,170	1,202	0,599	1,634
Mínimo	9,500	9,500	9,500	10,600	10,600	10,600	14,000	14,000	14,000	4,300	4,300	4,300	0,354	0,759	0,354	0,398	0,404	0,398
Máximo	12,000	11,000	12,000	13,000	12,200	13,000	17,800	15,700	17,800	5,800	5,500	5,800	21,357	21,357	8,796	5,691	2,332	5,691
Rango	2,500	1,500	2,500	2,400	1,600	2,400	3,800	1,700	3,800	1,500	1,200	1,500	21,002	20,598	8,442	5,293	1,929	5,293
Amplitud	1,000	1,000	1,750	0,600	0,575	0,950	0,600	0,550	1,450	0,900	0,675	0,650	5,212	5,830	5,380	0,638	0,665	0,862
Asimetría	0,314	-0,202	0,329	1,234	0,259	1,516	1,762	-0,399	1,329	0,349	0,822	-0,060	2,293	2,077	1,027	3,259	1,802	2,667
Curtosis	-0,382	-1,377	-0,869	2,050	0,145	2,328	5,089	1,330	2,321	-0,996	-0,828	-0,195	6,414	4,648	-0,391	11,984	2,972	7,514
C.V.	0,068	0,052	0,086	0,053	0,041	0,066	0,057	0,031	0,075	0,092	0,088	0,090	1,141	1,129	0,994	1,023	0,655	1,114



TABLA 86: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN MOMENTO 2.

DESCRIPTIVOS DÍA 1 - MOMENTO 2.																		
	GO			TC			TP			AP (TRISMO)			TNF ALFA			IL-6		
	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo
Media	11,011	10,800	11,244	11,679	11,570	11,800	15,537	15,160	15,956	3,584	3,760	3,389	2,848	3,322	2,321	82,187	95,736	67,132
I.C. (media)	10,674	10,442	10,604	11,379	11,270	11,184	15,067	14,768	15,037	3,101	3,041	2,604	1,483	0,736	1,048	16,574	-28,065	0,487
95%	11,347	11,158	11,885	11,979	11,870	12,416	16,007	15,552	16,874	4,068	4,479	4,174	4,212	5,908	3,593	147,800	219,537	133,778
Mediana	11,000	11,000	11,000	11,500	11,550	11,500	15,300	15,250	15,300	3,200	3,550	3,000	2,185	2,115	2,185	29,948	23,551	36,465
Varianza	0,487	0,251	0,695	0,387	0,176	0,643	0,951	0,300	1,428	1,006	1,012	1,044	8,014	13,064	2,740	18531,621	29950,533	7517,364
Desv. típ.	0,698	0,501	0,834	0,622	0,419	0,802	0,975	0,548	1,195	1,003	1,006	1,022	2,831	3,614	1,655	136,131	173,062	86,703
Mínimo	9,800	9,800	10,500	11,000	11,000	11,000	14,000	14,000	15,000	2,200	2,500	2,200	0,234	0,282	0,234	2,032	2,032	3,708
Máximo	13,000	11,300	13,000	13,600	12,200	13,600	18,000	15,800	18,000	5,400	5,000	5,400	11,278	11,278	5,329	562,495	562,495	237,798
Rango	3,200	1,500	2,500	2,600	1,200	2,600	4,000	1,800	3,000	3,200	2,500	3,200	11,044	10,996	5,095	560,463	560,463	234,089
Amplitud	0,500	0,525	1,200	0,800	0,850	0,950	0,700	0,650	2,200	1,900	1,975	1,350	3,240	4,305	2,704	80,479	90,221	130,215
Asimetría	1,130	-1,417	1,375	1,649	-0,020	1,578	1,363	-1,040	0,960	0,523	0,076	1,214	1,784	1,473	0,652	2,777	2,654	1,368
Curtosis	3,143	0,873	1,404	4,056	-1,113	2,740	1,831	0,963	-1,010	-1,181	-1,829	0,766	3,529	1,601	-0,179	8,705	7,297	0,600
C.V.	0,063	0,046	0,074	0,053	0,036	0,068	0,063	0,036	0,075	0,280	0,267	0,301	0,994	1,088	0,713	1,656	1,808	1,292



TABLA 87: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN MOMENTO 3.

DESCRIPTIVOS DÍA 7 - MOMENTO 3.

	GO			TC			TP			AP (TRISMO)			TNF ALFA			IL-6		
	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo	Total	Trat	Placebo
Media	10,563	10,440	10,700	11,389	11,380	11,400	15,089	14,980	15,211	4,195	4,190	4,200	2,188	1,841	2,574	25,003	13,662	37,604
I.C. (media)	10,259	10,086	10,113	11,100	11,000	10,861	14,642	14,660	14,214	3,801	3,618	3,521	0,881	0,542	-0,146	1,548	0,511	-14,580
95%	10,868	10,794	11,287	11,679	11,760	11,939	15,537	15,300	16,208	4,588	4,762	4,879	3,495	3,139	5,294	48,459	26,813	89,789
Mediana	10,500	10,400	10,600	11,300	11,500	11,000	15,000	15,000	14,900	4,200	4,100	4,200	1,370	1,144	1,412	5,788	6,025	5,788
Varianza	0,399	0,245	0,583	0,360	0,282	0,493	0,862	0,200	1,684	0,666	0,639	0,780	7,354	3,296	12,521	2368,267	337,967	4608,979
Desv. típ.	0,632	0,495	0,763	0,600	0,531	0,702	0,928	0,447	1,298	0,816	0,799	0,883	2,712	1,816	3,538	48,665	18,384	67,889
Mínimo	9,500	9,500	9,500	10,300	10,300	10,700	13,900	14,000	13,900	2,500	3,300	2,500	0,027	0,191	0,027	0,736	0,736	0,751
Máximo	12,000	11,000	12,000	12,500	12,000	12,500	17,900	15,600	17,900	5,400	5,400	5,400	11,681	5,777	11,681	207,855	50,671	207,855
Rango	2,500	1,500	2,500	2,200	1,700	1,800	4,000	1,600	4,000	2,900	2,100	2,900	11,654	5,586	11,654	207,120	49,935	207,104
Amplitud	0,900	0,850	1,150	1,000	0,775	1,350	1,000	0,375	1,850	1,500	1,550	1,200	2,060	2,486	2,025	39,632	17,608	52,647
Asimetría	0,336	-0,533	0,262	0,229	-0,785	0,739	1,600	-0,957	1,244	-0,170	0,311	-0,617	2,700	1,415	2,616	3,280	1,627	2,425
Curtosis	0,372	-0,370	-0,110	-0,774	0,403	-1,431	3,915	2,043	1,167	-0,790	-1,769	0,350	8,444	1,290	7,310	11,990	1,201	6,137
C.V.	0,062	0,049	0,075	0,054	0,048	0,065	0,063	0,030	0,091	0,215	0,221	0,251	3,079	3,351	-24,266	31,446	35,960	-4,656



ANEXO 4-1. OBJETIVO PRINCIPAL: EFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.

Tabla 88: Contrastes para momento 1 entre tratamiento y placebo

	TNF ALFA	IL-6
U de Mann-Whitney	31,000	33,000
W de Wilcoxon	76,000	88,000
Z	-1,143	-,980
Sig. asintót. (bilateral)	,253	,327
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,278 ^a	,356 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.

Tabla 89: Prueba de muestras independientes para momento 1 entre tratamiento y placebo

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
GO	1,052	,319	,267	17	,793	,0900000	,3374365	-,6219288	,8019288
TC	1,131	,302	,051	17	,960	,0144	,2829	-,5824	,6112
TP	4,167	,057	,959	17	,351	,3778	,3939	-,4533	1,2089
AP	,009	,926	1,534	17	,143	,3088889	,2013563	-,1159358	,7337136



Tabla 90: Contrastes para momento 2 entre tratamiento y placebo.

Estadísticos de contraste ^b					
	GO	TC	TP	TNF ALFA	IL-6
U de Mann-Whitney	37,000	41,500	32,500	44,000	41,000
W de Wilcoxon	92,000	96,500	87,500	89,000	86,000
Z	-,664	-,291	-1,027	-,082	-,327
Sig. asintót. (bilateral)	,507	,771	,304	,935	,744
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,549 ^a	,780 ^a	,315 ^a	,968 ^a	,780 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.



Tabla 91: Prueba de muestras independientes para momento 2 entre tratamiento y placebo.

		Prueba de muestras independientes								
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
AP	Se han asumido varianzas iguales	,247	,626	-,797	17	,436	-,3711	,4655	-1,3533	,6111
	No se han asumido varianzas iguales			-,796	16,729	,437	-,3711	,4660	-1,3554	,6132

Tabla 92: Contrastes para momento 3 entre tratamiento y placebo.

	TNF ALFA	IL-6	TC
U de Mann-Whitney	38,000	42,000	41,000
W de Wilcoxon	93,000	97,000	86,000
Z	-,572	-,245	-,328
Sig. asintót. (bilateral)	,568	,806	,743
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,604 ^a	,842 ^a	,780 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Ácido Hialurónico.



Tabla 93: Prueba de muestras independientes para momento 3 entre tratamiento y placebo.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
GO	Se han asumido varianzas iguales	1,126	,303	,891	17	,386	,2600	,2920	-,3560	,8760
	No se han asumido varianzas iguales			,870	13,483	,399	,2600	,2987	-,3829	,9029
TP	Se han asumido varianzas iguales	7,179	,016	,531	17	,602	,2311	,4354	-,6875	1,1497
	No se han asumido varianzas iguales			,508	9,700	,623	,2311	,4550	-,7870	1,2492
AP	Se han asumido varianzas iguales	,013	,909	,026	17	,980	,0100000	,3858536	-,8040800	,8240800
	No se han asumido varianzas iguales			,026	16,278	,980	,0100000	,3880006	-,8113832	,8313832



ANEXO 4.2 VARIABLE QUIRÚRGICAS.

Tabla 94: Descriptivos de variables quirúrgicas.

Ácido Hialurónico	Descriptivos								
	Placebo			Tratamiento			Total		
	Dqx	Tqx	Osteotomía	Dqx	Tqx	Osteotomía	Dqx	Tqx	Osteotomía
Media	10,11	18,9722	2,058889	10,00	19,4390	1,660000	10,05	19,2179	1,848947
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8,99	1,434332	9,11	15,1647	,799052	9,42	16,8440	1,352826
	Límite superior	11,23	2,683446	10,89	23,7133	2,520948	10,68	21,5918	2,345069
Media recortada al 5%	10,07	18,7664	2,030988	9,89	19,5700	1,642222	10,00	19,3132	1,842164
Mediana	10,00	19,5900	2,010000	10,00	21,8050	1,775000	10,00	20,0000	2,010000
Varianza	2,111	14,288	,660	1,556	35,701	1,448	1,719	24,258	1,060
Desv. típ.	1,453	3,78000	,8125184	1,247	5,97506	1,2035226	1,311	4,92528	1,0293304
Mínimo	8	15,25	1,1200	9	10,32	,3200	8	10,32	,3200
Máximo	13	26,40	3,5000	13	26,20	3,3200	13	26,40	3,5000
Rango	5	11,15	2,3800	4	15,88	3,0000	5	16,08	3,1800
Amplitud intercuartil	2	5,89	1,2300	1	11,77	2,3175	2	7,84	1,4600
Asimetría	,700	,803	,915	1,718	-,423	,118	1,050	-,131	,028
Curtosis	1,067	,262	-,180	3,418	-1,709	-1,816	1,112	-1,155	-1,011



ANEXO 4-A ANALISIS ESTADISTICOS DEL ESTUDIO COMPLETO

TABLA 95: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN DÍA 0, MOMENTO 1.

	GO		TC		TP		AP (TRISMO)	
	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat
Media	10,553	10,429	11,263	11,219	15,083	14,881	4,935	4,945
I.C. (media)	10,285	10,210	11,075	11,086	14,844	14,605	4,801	4,809
95%	10,820	10,647	11,450	11,352	15,321	15,157	5,069	5,082
Mediana	10,500	10,500	11,200	11,250	15,000	15,000	4,900	4,900
Varianza	0,697	0,490	0,344	0,183	0,554	0,783	0,175	0,192
Desv. típ.	0,835	0,700	0,586	0,427	0,745	0,885	0,418	0,438
Mínimo	9,500	9,500	10,500	10,500	14,000	11,500	4,300	4,300
Máximo	12,000	12,200	13,000	12,200	17,800	16,100	5,800	5,800
Rango	2,500	2,700	2,500	1,700	3,800	4,600	1,500	1,500
Amplitud	1,475	1,025	0,675	0,500	0,475	0,725	0,500	0,925
Asimetría	0,217	0,633	1,221	0,000	1,353	-2,087	0,517	0,287
Curtosis	-1,026	0,132	2,088	-0,330	3,921	6,464	-0,322	-1,435
C.V.	0,079	0,067	0,052	0,038	0,049	0,059	0,085	0,089



TABLA 96: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN DÍA 1, MOMENTO 2.

	GO		TC		TP		AP (TRISMO)	
	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat
Media	11,120	10,843	11,635	11,588	15,610	15,283	3,378	3,802
I.C. (media)	10,857	10,654	11,445	11,466	15,366	14,988	3,109	3,538
95%	11,383	11,032	11,825	11,711	15,854	15,579	3,646	4,067
Mediana	11,000	11,000	11,500	11,550	15,400	15,400	3,050	3,700
Varianza	0,674	0,368	0,354	0,155	0,581	0,899	0,705	0,720
Desv. típ.	0,821	0,607	0,595	0,393	0,763	0,948	0,840	0,848
Mínimo	9,800	9,700	11,000	11,000	15,000	12,300	2,200	2,400
Máximo	13,000	12,700	13,600	12,300	18,000	17,500	5,400	5,400
Rango	3,200	3,000	2,600	1,300	3,000	5,200	3,200	3,000
Amplitud	1,000	0,550	0,850	0,700	0,550	0,700	1,000	1,325
Asimetría	0,662	0,267	1,654	0,028	1,864	-0,848	0,992	0,112
Curtosis	-0,473	1,526	3,705	-1,029	2,747	3,351	0,195	-1,210
C.V.	0,074	0,056	0,051	0,034	0,049	0,062	0,249	0,223



TABLA 97: DESCRIPTIVOS PARA MEDIDORES DE INFLAMACIÓN DÍA 7, MOMENTO 3.

	GO		TC		TP		AP (TRISMO)	
	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat	Placebo	Trat
Media	10,645	10,510	11,338	11,276	15,150	15,019	4,313	4,381
I.C. (media)	10,399	10,290	11,152	11,118	14,852	14,712	4,090	4,169
95%	10,891	10,729	11,523	11,434	15,448	15,326	4,535	4,593
Mediana	10,600	10,500	11,200	11,250	15,000	15,000	4,500	4,500
Varianza	0,593	0,497	0,337	0,257	0,870	0,970	0,486	0,465
Desv. típ.	0,770	0,705	0,580	0,507	0,933	0,985	0,697	0,682
Mínimo	9,500	9,500	10,500	10,300	13,900	11,400	2,500	3,300
Máximo	12,000	12,600	12,500	12,300	17,900	17,000	5,500	5,500
Rango	2,500	3,100	2,000	2,000	4,000	5,600	3,000	2,200
Amplitud	1,175	0,900	0,775	0,700	0,875	0,750	0,975	1,225
Asimetría	0,252	0,786	0,545	-0,029	1,289	-1,602	-0,701	0,028
Curtosis	-0,815	1,300	-0,650	-0,722	2,301	5,371	0,605	-1,300
C.V.	0,072	0,067	0,051	0,045	0,062	0,066	0,162	0,156



ANEXO 4-A.1 VARIABLES QUIRURGICAS

Tabla 98: Descriptivos de variables quirúrgicas.

		Descriptivos							
		Dqx		Tqx		Tostectomía		Analgésicos	
		Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento
Media		9,925	9,929	17,4818	16,1852	1,5988	1,3479	4,18	2,31
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,660	9,642	16,1494	14,7300	1,3467	1,0715	3,17	1,75
	Límite superior	10,190	10,216	18,8141	17,6404	1,8508	1,6242	5,18	2,87
Mediana		10,000	10,000	16,6850	15,3000	1,4200	1,3000	4,00	2,00
Varianza		,687	,848	17,356	21,807	,621	,786	9,789	3,243
Desviación estándar		,8286	,9211	4,16602	4,66977	,78810	,88675	3,129	1,801
Mínimo		8,0	8,0	10,23	10,32	,31	,32	0	0
Máximo		11,0	11,0	26,40	26,20	3,50	3,32	10	9
Rango		3,0	3,0	16,17	15,88	3,19	3,00	10	9
Rango intercuartil		2,0	2,0	6,73	8,61	1,21	1,62	5	3
Asimetría		-,140	-,050	,147	,810	,330	,394	,374	1,404
Curtosis		-,884	-1,448	-,613	-,540	-,487	-,971	-1,192	3,144



ANEXO 4-A.2 VARIABLE DOLOR

Tabla 99: Descriptivos de variable dolor.

		Dolor a las 6 horas		Dolor a las 12 horas		Dolor a las 24 horas		Dolor a las 48 horas		Dolor a las 72 horas	
		Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento
Media		6,30	5,05	5,33	2,86	4,00	2,31	4,80	2,98	4,23	2,62
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,60	4,25	4,79	2,27	3,42	1,65	4,29	2,35	3,59	2,00
	Límite superior	7,00	5,84	5,86	3,45	4,58	2,97	5,31	3,61	4,86	3,24
Mediana		7,00	5,00	6,00	2,50	4,00	2,00	5,00	3,00	4,00	2,00
Varianza		4,779	6,534	2,840	3,589	3,282	4,463	2,523	4,073	3,922	3,998
Desviación estándar		2,186	2,556	1,685	1,894	1,812	2,113	1,588	2,018	1,981	1,999
Mínimo		2	1	1	0	1	0	2	0	0	0
Máximo		9	9	8	7	7	8	8	8	8	7
Rango		7	8	7	7	6	8	6	8	8	7
Rango intercuartil		4	4	2	4	3	2	3	3	3	3
Asimetría		-,731	-,074	-,949	,261	,027	1,217	-,139	,427	,046	,710
Curtosis		-,626	-1,100	,133	-,967	-,924	,809	-,596	-,374	-,259	-,130

Descriptivos											
		Dolor a las 96 horas		Dolor a las 120 horas		Dolor a las 144 horas		Dolor a las 168 horas		Dolor medio	
		Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento	Placebo	Tratamiento
Media		3,60	2,29	3,48	1,60	2,50	1,14	1,90	,45	3,1083	3,2279
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,94	1,70	2,80	1,12	1,90	,75	1,34	,27	2,6007	2,7910
	Límite superior	4,26	2,87	4,15	2,07	3,10	1,54	2,46	,64	3,6158	3,6647
Mediana		3,00	2,00	4,00	1,50	3,00	1,00	2,00	0,00	3,2200	3,1650
Varianza		4,195	3,575	4,410	2,344	3,487	1,589	3,015	,351	2,519	1,965
Desviación estándar		2,048	1,891	2,100	1,531	1,867	1,260	1,736	,593	1,58708	1,40178
Mínimo		0	0	0	0	0	0	0	0	,11	,44
Máximo		7	6	8	7	6	5	7	2	6,33	6,33
Rango		7	6	8	7	6	5	7	2	6,22	5,89
Rango intercuartil		3	2	3	2	3	2	1	1	2,61	1,86
Asimetría		,367	,521	,203	1,159	,261	1,099	1,491	,930	-,025	,201
Curtosis		-,807	-,650	-1,058	2,226	-1,048	1,162	2,276	-,060	-,596	-,304



Tabla 100: Pruebas de normalidad para variable dolor.

Tratamiento vs Placebo		Kolmogorov-Smirnov ^a			Tratamiento vs Placebo		Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.			Estadístico	gl	Sig.
Dolor a las 6 horas	Placebo	,251	40	,000	Dolor a las 96 horas	Placebo	,190	40	,001
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,114	42	,196		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,180	42	,001
Dolor a las 12 horas	Placebo	,306	40	,000	Dolor a las 120 horas	Placebo	,234	40	,000
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,175	42	,002		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,161	42	,008
Dolor a las 24 horas	Placebo	,125	40	,117	Dolor a las 148 horas	Placebo	,164	40	,008
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,225	42	,000		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,246	42	,000
Dolor a las 48 horas	Placebo	,225	40	,000	Dolor a las 172 horas	Placebo	,277	40	,000
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,193	42	,000		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,373	42	,000
Dolor a las 72 horas	Placebo	,195	40	,001	Dolor Medio	Placebo	,074	40	,200 [*]
	Tratamiento con Ácido Hialurónico	,193	42	,000		Tratamiento con Ácido Hialurónico	,074	42	,200 [*]